MONOGRAFII MEDICALE

ONCOLOGIE GINECOLOGICĂ

FLOREA I.
LIȘCU B.
ALDEA C.
MIHAI CARMEN

Editura
Medicală Națională

Scanned with OKEN Scanner

Colecția Monografii Medicale

© Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate
Editurii Medicale Naționale.

Redactor-șef: Violeta Borzea
Redactor: Ioana Cucu
Tehnoredactori: Anca Vergulescu
Magdalena Bruj
Coperta: Viorel Ionescu

Scanned with OKEN Scanner

conf. dr. *Florea Ion*

dr. *Lișcu Bogdan*
medic primar

dr. *Aldea Ciprian*
medic primar
dr. *Mihai Carmen*
medic primar

ONCOLOGIE GINECOLOGICĂ – DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Editura Medicală Națională
2001

Scanned with OKEN Scanner

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
FLOREA, ION
Oncologie ginecologică / conf.dr. Ion Florea.
Ciprian Aldea, B. Lișcu, - București: Național, 2001
p.: cm.
ISBN 973-8194-70-9
I. Aldea, Ciprian
II. Lișcu, B.
618,1-006,6

ISBN 973-8194-70-9

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

I. Cancerul de vulvă (Lișcu B., Florea I.) / 7

II. Cancerul de vagin (Florea I., Lișcu B.) / 19

III. Cancerul de col uterin (Florea I., Lișcu B.) / 33

IV. Cancerul de corp uterin (Lișcu B., Florea I.) / 61

V. Cancerul de tubă uterină (Aldea C., Florea I.) / 73

VI. Cancerele epiteliale ale ovarului (Aldea C., Florea I.) / 81

VII. Tumorile ovariene cu celule germinale (Florea I., Aldea C.) / 113

VIII. Tumorile ovariene – tumorile cordoanelor sexuale – tumorile stromale (Florea I., Aldea C.) / 127

IX. Neoplazia trofoblastică gestațională (Florea I., Aldea C.) / 145

X. Cancerul mamar (Mihai Carmen, Florea I.) / 163

Scanned with OKEN Scanner

I
CANCERUL DE VULVĂ

LIŞCU B., FLOREA I.

EPIDEMIOLOGIE

Cancerele vulvare sunt neoplasme relativ rare, reprezentând 3-4% din totalul cancerelor genitale. Deşi în statisticile unor autori frecvenţa bolii la femeile afro-americane este mai mare, incidenţa bolii nu pare a fi corelată cu apartenenţa etnică.

Cancerul vulvar afectează în primul rând femeile vârstnice (70-80 de ani), doar 15% dintre cazuri fiind diagnosticate înainte de 45 de ani. După Rutledge, vârsta medie de apariţie a carcinomului *in situ* este 44 de ani, a carcinomului microinvaziv 58 de ani, iar a carcinomului invaziv 61 de ani.

Se pare că statusul social şi modul de viaţă au o influenţă în epidemiologia bolii, aceasta înregistrându-se mai frecvent în mediile sociale sărace.

Apariţia bolii pare a fi corelată cu infecţia cu HPV, în special cu tipul HPV 16, dar şi cu WV 6 şi HPV 33; ADN-ul viral a fost descoperit la nivelul celulelor modificate neoplazic în 10-50% dintre cazuri pentru carcinomul invaziv şi în 70-80% dintre cazuri pentru cel microinvaziv. Faptul că neoplasmul vaginal se asociază relativ frecvent cu un alt cancer genital sincron pare a fi legat tot de rolul carcinogen al infecţiei cu HPV.

Fără a avea o semnificaţie epidemiologică sau prognostică s-a semnalat asocierea cancerului vulvar cu o serie de alte maladii, cum ar fi:

– boli cardiovasculare (în special hipertensiunea arterială), diabet zaharat, obezitate;

– boli cu transmitere sexuală: boala granulomatoasă venerică, *coudyloma acuminata,* herpes simplex tip II.

ISTORIE NATURALĂ

Neoplasmele vulvare îşi au originea, în marea lor majoritate, la nivelul labiilor (aproximativ 72%) şi a clitorisului (14%); restul provin din perineu (4-5%), vestibul sau glandele Bartholin.

În funcţie de tipul histopatologic, acestea au o anumită tendinţă de invazie locală, cu extensie către perineu şi ulterior către vagin, uretră sau anus. În stadiile avansate (IV) putem constata invazia neoplazică a vezicii urinare, rectului sau a bazinului osos.

Diseminarea la distanţă este limfatică şi urmează de obicei o cale previzibilă, cu invazia limfoganglionilor inghinofemurali superificiali şi, ulterior, a celor profunzi, ipsilateral. Apariţia metastazelor inghinale controlaterale, în absenţa afectării ipsilaterale, este excepţională. Deşi leziunile neoplazice invadează clitorisul şi eventual uretra, putând disemina pe calea canalelor ce străbat aria inghinală către ganglionii pelvini, această situaţie este rareori întâlnită.

Probabilitatea diseminării limfatice în funcţie de profunzimea invaziei şi mărimea tumorii (după Hoffman şi colab.) este prezentată în tabelul următor.

Scanned with OKEN Scanner

Invazia tumorii primare	Nr. de pacienţi	Metastaze ganglionare %
Profunzime </=1 mm	120	0
1-2 mm	121	6,6
2-3 mm	96	8,8
3-4 mm	50	22
4-5 mm	40	25
Mărime > 5 mm	32	37
>2 cm	168	45
Extensie în afara vulvei	70	54

Aspectul clinic şi cel microscopic al ganglionilor inghinali nu sunt întotdeauna concordante, existând un procent semnificativ de examene clinice fals pozitive şi fals negative.

Astfel, Frankin a observat că 70% dintre bolnavele cu adenopatii palpabile nu prezentau invazie microscopică, în timp ce 20% dintre cele fără semne clinice aveau metastaze ganglionare. Aproximativ 25% dintre bolnavele cu metastaze inghinale profunde aveau şi diseminări la nivelul ganglionilor limfatici pelvini.

Diseminarea hematogenă este, de obicei, apanajul stadiilor avansate, ţintele predilecte fiind plămânul, ficatul sau oasele.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile epiteliale preneoplazice se întâlnesc relativ frecvent în practică, fiind denumite uzual displazii. În cadrul acestora sunt incluse diferite tipuri de modificări anatomopatologice printre care: lichenul scleros, leucoplakia, boala Bowen, leukeratozele, leziunile hiperplastice, eritroplazia Qoeyrat, neurodermatozele.

Conferinţa din 1987 a Societăţii Internaţionale de Studiu al Bolilor Vulvare a adoptat o clasificare nouă ce permite sistematizarea acestor leziuni în trei categorii.

A. Lichen scleros

Această grupă include vechii termeni de Kraurosis vulvar şi leucoplakia atrofică, fiind întâlnită de regulă după menopauză. Macroscopic, leziunile pot avea aspect „cutat" sau „uscat" şi tendinţa de extindere perineală. Netratate, ele pot genera fimoze, sinechii, mergând până la stenoza introitului.

B. Hiperplazia cu celule scuamoase

Leziunea tipică pentru această categorie o reprezintă lichenul cronic simplu ce poate apărea atât pre, cât şi postmenopauzal. Ariile vulvare cel mai frecvent afectate sunt labia mare, cutele intralabiale şi clitorisul.

De regulă, se constată hiperkeratoza şi îngroşarea epiteliului, iar simptomul dominant este pruritul, astfel încât apar frecvent leziuni de grataj, ce pot conduce la excoriaţii sau fisuri.

C. Alte dermatoze

În această categorie intră leziuni diferite ca etiologie, ce pot fi întâlnite şi în alte teritorii anatomice. În tabelul următor prezentăm principalele tipuri întâlnite.

Tratamentul presupune utilizarea coricoizilor topici, cu respectarea riguroasă a igienei locale.

Carcinomul intraepitelial vulvar este considerat a fi apanajul decadelor a cincea şi a şasea de viaţă. El este caracterizat prin lipsa de diferenţiere a celulelor epiteliale, însoţită de hipercromatoza nucleară, pleomorfism, aglomerări celulare şi mitoze anormale.

În funcţie de intensitatea acestor modificări au fost identificate trei grade – VIN I, II şi III.

Scanned with OKEN Scanner

Afecțiune	Leziune	Aspect genital macroscopic	Alte localizări
Dermatite seboreice	Eritem cu zone de cruste	Cruste	Față, gât, scalp, piept
Psoriazis	Cruste ușor sângerânde	Cruste alb-cenușii cu zone eritematoase	Scalp, umeri, genunchi, sacru
Tinea	Leziuni inelare frecvent eritematoase	Leziuni inelare	Pliuri anatomice
Lichen plan	Papule liliachii	Vaginite erozive	Încheieturi; mucoasa bucală

Macroscopic, leziunile au aspect de macule sau papule, unice sau multiple cu tendința de a conflua. La nivel cutanat, aceste leziuni au aspect de „epitelii albe" în timp ce la nivelul mucoasei sunt eritematoase, uneori (10-15%) hiperpigmentate.

Tabloul anatomopatologic al neoplasmelor vulvare este dominat de carcinoame, melanoame maligne și, în mai mică măsură, de adenocarcinoame.

Carcinoamele epidermoide reprezintă 86-89% dintre leziunile invazive maligne ale vulvei. Ele au de obicei un aspect exofitic, doar o treime fiind ulcerate sau endofitice. Histologic, în marea majoritate sunt tumori bine diferențiate și cheratinoformatoare; carcinoamele nediferențiate se întâlnesc în proporție de 4-8%.

Este de menționat că tumorile bine diferențiate, mai mici de 2 cm și având o extensie în profunzime sub 5 mm, sunt rareori însoțite de metastaze limfoganglionare (sub 5% dintre cazuri) având astfel un prognostic excelent. Unii autori propun includerea acestora între carcinoamele microinvazive.

Dintre celelalte tipuri de carcinoame amintim:

– carcinomul verucos vulvar, formă histologică rară, este o tumoare puțin agresivă, cu extensie locală lentă și cu o incidență redusă a metastazelor ganglionare; intervenția chirurgicală este, de obicei, curativă;

– carcinomul cu celule scuamoase, denumit în unele lucrări și adenoscuamos, este o varietate rară, cu un potențial de metastazare redus și agresivitate locală medie;

– carcinomul adenoid chistic își are originea la nivelul glandelor Bartholin și reprezintă 0,1% din totalul cancerelor vulvare; aspectul histologic este similar celui întâlnit în alte localizări, iar tratamentul de elecție este cel radiochirurgical;

– carcinomul bazocelular este rareori întâlnit la nivel vulvar, prognosticul său fiind foarte bun.

Melanomul malign apare la nivel vulvar în două varietăți – superficial sau nodular – reprezentând între 3-7% dintre tumorile cu această localizare. Prognosticul este direct legat de profunzimea invaziei neoplazice.

Adenocarcinoamele provin din glandele Bartholin și (mai rar) din glandele periuretrale Skeene. Ocazional, carcinoamele glandelor Bartholin au aspect scuamos (când provin din vecinătatea orificiului ductului) sau papilar (când provin din epiteliul tranzițional al ductului).

Alte tipuri histologice:

– sarcoamele, reprezentate mai frecvent de leiomiosarcoame, dar și de rabdomiosarcoame, fibrosarcoame, neurofibrosarcoame sau angiosarcoame;

– carcinoame metastatice, provenind de la tumori cervicale, ovariene, endometriale;

– invazii carcinomatoase vulvare cu originea la nivel vaginal sau uretral.

Scanned with OKEN Scanner

STADIALIZARE

TNM	Stadiu FIGO	
T – Tumoare primară Tis – carcinom preinvaziv (carcinom *in situ)*	Stadiu 0 - Tis	Carcinom *in situ*; carcinom intraepitelial
T1 – tumoare limitată la vulvă şi/sau perineu, sub 2 cm	Stadiu I – TIN0M0	Tumoare limitată la vulvă şi/sau perineu; max. 2 cm în diametrul maxim; fără metastaze ganglionare
T2 – tumoare limitată la vulvă şi/sau perineu; > 2 cm	Stadiu II – T2N0M0	Tumoare limitată la vulvă şi/sau perineu; peste 2 cm; fără metastaze ganglionare
T3 – tumoare extinsă la uretră, vagin, anus, indiferent de dimensiuni	Stadiul III – T3N0M0	Tumoare, indiferent de mărime care invadează uretra inferioară, vaginul sau anusul cu/fără
	T3N1M0 TIN1M0	– metastaze limfoganglionare regionale unilaterale
T4 – tumoare ce infiltrează vezica urinară şi/sau rectul, inclusiv uretra superioară sau fixată la anus; indiferent de dimensiuni	Stadiu IV A TIN2M0 T2N2M0 T3N2M0 T4NxM0 Stadiu IV B TxNxM1	Tumoarea invadează oricare din următoarele: uretra superioară, vezica urinară, rectul, oasele pelvisului, cu/fără metastaze limfoganglionare regionale bilaterale Metastaze la distanţă, inclusiv limfoganglionii pelvini
N – limfoganglioni regionali N0 – ganglioni nepalpabili N1 – metastaze ganglionare regionale unilaterale N2 – metastaze ganglionare regionale bilaterale M – metastaze la distanţă M0 – absenţa clinică a metastazelor M1 – metastaze la distanţă (inclusiv ganglionii pelvini)		

Scanned with OKEN Scanner

Această schemă de stadializare adoptată de FIGO include modificările propuse de evoluția chirurgicală a situației limfoganglionilor inghinocrurali. De asemenea, este acceptată o subdiviziune a stadiului I, notată I A, ce include tumori cu diametre mai mici de 2 cm, dar cu o profunzime a invaziei de cel mult 1 mm.

Limita de 2 cm în diametrul maxim, ce face diferența între stadiile I și II, este tot mai des criticată, nefiind considerată relevantă pentru prognostic. Unii autori (Donaldson, Krupp) au propus modificarea acestei limite la 3 cm.

FACTORI DE PROGNOSTIC

Principalii factori de prognostic sunt legați de tumoarea primară – mărimea acesteia, profunzimea invaziei și tipul histopatologic – și de gradul de invazie limfatică sau vasculară.

Dimensiunile formațiunii tumorale vulvare și profunzimea invaziei determină încadrarea acesteia într-unul din stadiile FIGO, permițând și estimarea probabilității diseminărilor limfatice. Alături de aceste caracteristici tumorale, un factor de prognostic constituie și posibilitatea asigurării unor limite de securitate oncologică în cadrul intervenției chirurgicale. Majoritatea autorilor consideră această limită la 10 mm, rezecția în țesut aparent sănătos mai mică de 8 mm fiind însoțită frecvent de recidive locale.

Situația limfoganglionilor inghinofemurali este determinantă în stabilirea prognosticului, fapt ce a atras atenția clinicienilor asupra acestora. Mai multe studii au urmărit corelațiile între dimensiunile tumorii, profunzimea invaziei, stadiul clinic și probabilitatea diseminării neoplazice limfoganglionare. Analiza datelor a condus la infirmarea protocolului terapeutic al lui Wharton, care nu recomandă disecția ganglionilor inghinali, în cazul unei invazii în profunzime mai mici de 5 mm. În prezent, s-a realizat un consens prin abținerea de la disecția limfoganglionară în cazul unei profunzimi de cel mult 1 mm (situație corespunzând stadiului I A).

În prezența unei invazii ganglionare manifestate clinic (una sau mai multe adenopatii fixate și/sau ulcerate) prognosticul devine rezervat, impunându-se tratamentul radiologic al acestora.

Disecția limfoganglionilor inghinali superficiali a devenit astăzi o atitudine obișnuită; unii autori (Hoker, Curry) au propus chiar laparatomia exploratorie pelvină în cazul confirmării metastazelor la nivel inghinal profund.

ATITUDINE TERAPEUTICĂ

Atitudinea terapeutică în cancerul vulvar a suferit în ultimele decenii o serie de transformări în concordanță cu datele noi legate de:

– factorii de prognostic;
– păstrarea unor organe sau a funcțiilor;
– tehnici noi (chirurgicale, de iradiere) sau medicamente noi.

Astfel, formele preinvazive sau microinvazive ale bolii permit atitudini conservatoare, care minimalizează efectele secundare fără a sacrifica eficiența terapeutică. Atitudinea de elecție rămâne cea chirurgicală, preferându-se exciziile locale largi, corespunzătoare extensiei leziunilor, cu păstrarea organului.

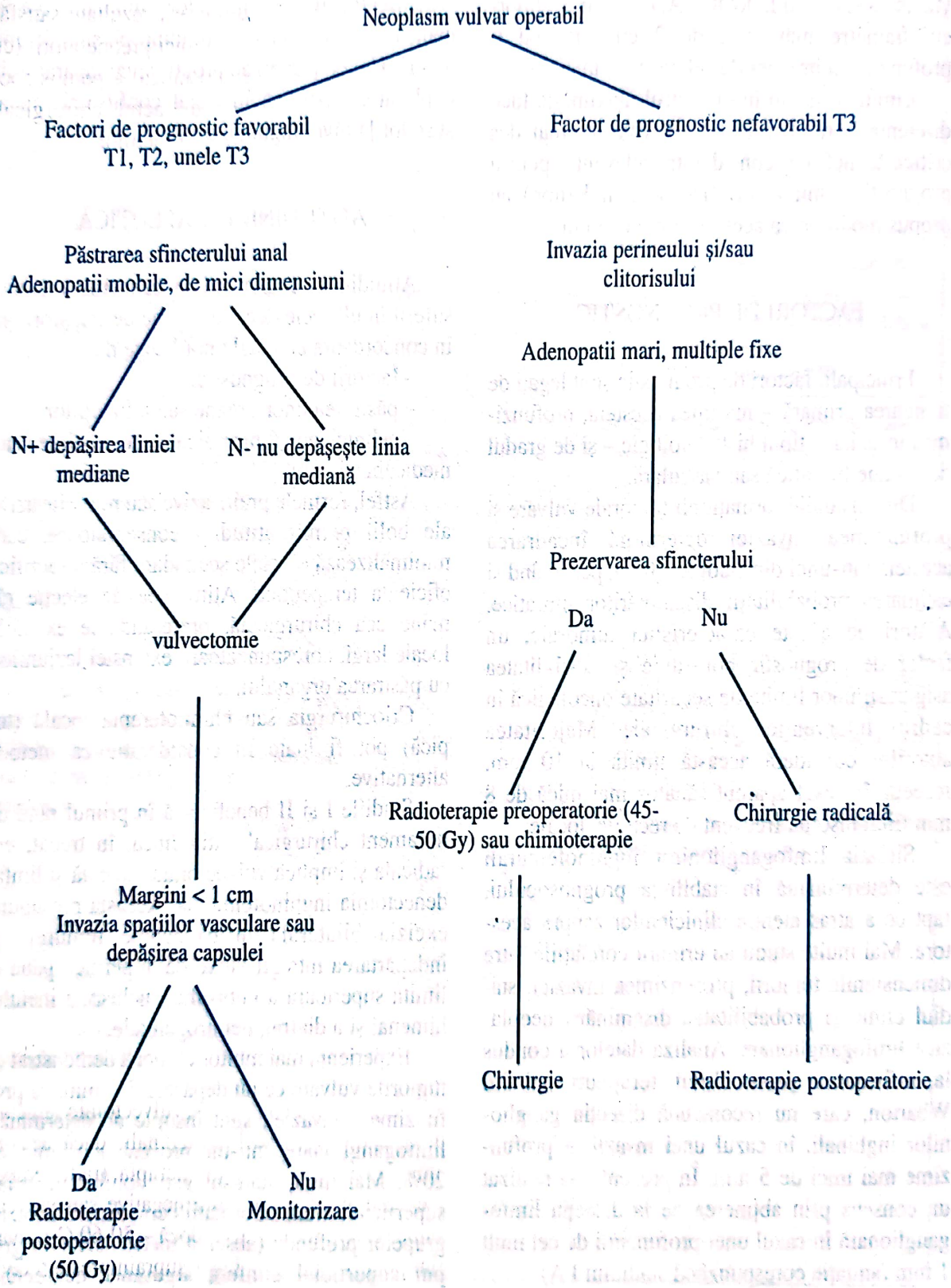
Criochirurgia sau chimioterapia locală (topică) pot fi luate în considerație ca metode alternative.

Stadiile I și II beneficiază în primul rând de tratament chirurgical. Atitudinea, în trecut, era radicală și implica vulvectomia radicală și limfadenectomia inghinofemurală. Aceasta presupune excizia bilaterală în trigoanele femurale și îndepărtarea întregii vulve de la perineu până la limita superioară a pubisului, inclusiv a inelului himenal și a diafragmei urogenitale.

Experiența mai multor clinici a demonstrat că tumorile vulvare ce nu depășesc 3-4 mm, ca profunzime a invaziei, sunt însoțite de determinări limfoganglionare într-un procent mai mic de 20%. Mai mult, statusul ganglionilor inghinali superficiali oferă informații certe asupra invaziei grupelor profunde (absența metastazelor în grupul superficial conferă siguranța neafectării

Scanned with OKEN Scanner

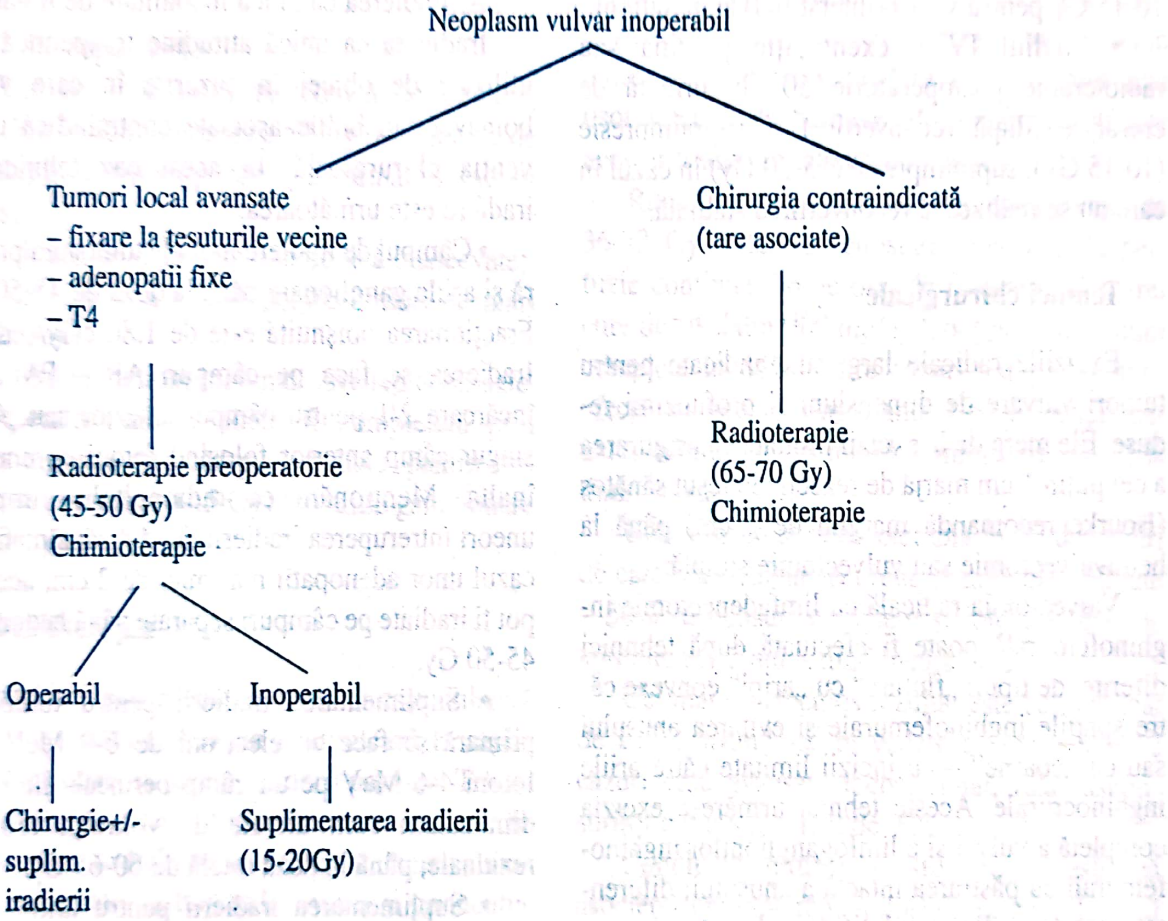
limfoganglionilor profunzi). Pornindu-se de la aceste informații, s-a trecut la intervenții chirurgicale ce implică vulva, în asociere cu disecția doar a limfoganglionilor inghinofemurali superficiali. Orientarea terapeutică este rezumată în schema de mai jos:



Scanned with OKEN Scanner

Eficiența radioterapiei atât în cazul tumorii primare, cât și pentru adenopatiile metastatice a permis o limitare a extensiei actului chirurgical. Astfel, în cazul micrometastazelor ganglionare fără depășirea capsulei, radioterapia cu energii înalte asigură sterilizarea tumorală la nivel inghinofemural, similar chirurgiei. La nivelul tumorii primare, iradierea preoperatorie permite reconvertirea stadială, astfel încât vulvectomia se poate face cu prezervarea sfinctoriană.

În cazul tumorilor local avansate (stadiile III, IV), intervenția chirurgicală radicală (de obicei exenteratie pelvină) nu a oferit rezultate satisfăcătoare. Utilizarea radioterapiei preoperatorii (cu sau fără chimioterapie citostatică) a permis sporirea beneficiilor aduse de actul chirurgical, uneori în condițiile păstrării funcțiilor.



În ideea uniformizării atitudinilor terapeutice adoptate (atât ca amploare a intervenției chirurgicale, cât și ca loc și rol al radioterapiei) Universitatea Washington propune următorul ghid terapeutic.

A. Carcinomul *in situ* sau microinvaziv (< 5 mm) – excizie locală largă.

B. Carcinom invaziv:

• Stadiul I superficial (< 2cm diametru) – excizie locală largă;

• Stadiul I (altele) și II – vulvectomie radicală cu disecția ganglionilor inghinali; dacă aceștia sunt negativi se preferă radioterapia; (radioterapie + excizie largă cu margini negative sau vulvectomie, ganglioni negativi: doză – 50-60 Gy; margini pozitive: doză 60 Gy + supraimpresie 5 Gy);

Scanned with OKEN Scanner

• Stadiul III – vulvectomie radicală și limfadenectomie; iradiere posteoperatorie când tumoarea primară > 4cm, margini de rezecție pozitive sau mai mult de 3 ganglioni pozitivi; doze: 50 Gy/vulvă și arii inghinale cu suplimentare: pentru vulvă 10-15 Gy pe câmp perineal sau interstițial; – pe ganglioni supraimpresie 10-15 Gy (câmpuri AP – PA) sau iradiere preoperatorie 45-50 Gy cu vulvectomie și limfadenectomie; supraimpresie postoperatorie 10-15 Gy pentru vulvă (interstițial) și ganglioni.

• Stadiul IV – exenterație pelvină sau radioterapie postoperatorie 50 Gy urmată de chirurgie (după reconvertire) și supraimpresie (10-15 Gy); supraimpresie (15-20 Gy) în cazul în care nu se realizează reconvertirea stadială.

Tehnici chirurgicale

Exciziile radicale largi sunt indicate pentru tumori vulvare de dimensiuni și profunzimi reduse. Ele merg de la excizii limitate cu asigurarea a cel puțin 1 cm marjă de rezecție în țesut sănătos (Bourke recomandă margini de 2 cm) până la hemivulvectomie sau vulvectomie simplă.

Vulvectomia radicală cu limfadenectomie inghinofemurală poate fi efectuată după tehnnici diferite, de tipul: „fluture" cu „aripi" convexe către spațiile inghinofemurale și evitarea anusului sau cu „coarne" – cu incizii limitate către ariile inghinocrurale. Aceste tehnici urmăresc excizia completă a vulvei și a limfoganglionilor inghinofemurali cu păstrarea intactă a anusului; diferențele provin din modalitatea de abordare a ganglionilor și urmăresc limitarea exciziilor cutanate.

Tehnica inciziei triple reprezintă o rezecție intermediară între cele două amintite anterior. Ea prevede vulvectomia radicală prin două incizii eliptice (una internă la nivelul introitului și o alta externă la nivelul pliului labiocrural). Limfadenectomia se realizează prin incizii separate, efectuate la nivelul ligamentelor inghinale. În cazul îndepărtării ganglionilor superficiali, disecția are ca limite: superior – ligamentul inghinal, lateral – marginea mușchiului sartorius, iar medial – marginea mușchiului aductor lung.

În cazul rezecției limfoganglionilor profunzi, intervenția anterioară se completează cu disecția fasciei cribriforme și identificarea ganglionilor plasați medial de vena femurală.

Tehnici de iradiere

Iradierea externă

A. Iradierea ca unică modalitate de tratament

Iradierea ca unică atitudine terapeutică este utilizată de obicei în cazurile în care vârsta bolnavei sau bolile asociate contraindică intervenția chirurgicală. În acest caz tehnica de iradiere este următoarea:

• Câmpul de iradiere include tumoarea primară și ariile ganglionare până la doza de 45-50 Gy. Fracționarea obișnuită este de 1,80 cGy/ședință. Iradierea se face pe câmpuri AP – PA cu o încărcare 2/1 pentru câmpul anterior sau pe un singur câmp anterior folosind fotoni cu energie înaltă. Menționăm că radioepitelita impune uneori întreruperea iradierii după 4 săptămâni. În cazul unor adenopatii mai mici de 2 cm, acestea pot fi iradiate pe câmpuri separate până la doza de 45-50 Gy.

• Suplimentarea iradierii pentru tumoarea primară se face cu electroni de 6-9 MeV sau fotoni 4-6 MeV pe un câmp perineal, ale cărui dimensiuni sunt dictate de volumul tumorii reziduale, până la doza totală de 60-65 Gy.

• Suplimentarea iradierii pentru ariile ganglionare pe câmpuri separate, de preferat cu electroni (scăderea dozei la nivelul oaselor bazinului); doza suplimentară este de 10-15 Gy.

În cazul invaziei neoplazice a ganglionilor pelvini (demonstrată imagistic) este indicată și iradierea stațiilor ganglionare periaortice.

B. Preoperatorie

Radioterapia preoperatorie, apărută mai recent în arsenalul terapeutic al cancerului vulvar, are ca indicație majoră tumorile local avansate; prin aceasta se pot evita intervențiile mutilante,

Scanned with OKEN Scanner

îmbunătățindu-se în același timp rezultatele la distanță.

Majoritatea autorilor propune ca iradierea preoperatorie să se efectueze pe câmpuri AP – PA largi, ce includ tumoarea primară și ariile ganglionare. Doza totală este de 45-50 Gy, etalată în 5-6 săptămâni.

Postoperator, în funcție de informațiile obținute, se completează iradierea cu 10-15 Gy pentru vulvă și/sau ariile ganglionare, pe câmpuri reduse.

C. Postoperatorie

Este cea mai utilizată tehnică de iradiere, constând în administrarea a 50 Gy (fracționare de 1,8 Gy) bolnavelor operate ce au următorii factori de risc:

– limite de securitate oncologică inadecvate;

– excizii locale largi pentru tumori de mari dimensiuni;

– limfoganglioni inghinali invadați neoplazic.

Această iradiere poate fi completată prin supraimpresie pe câmpuri reduse pentru tumoarea primară (10-15 Gy) sau ariile ganglionare (5-10 Gy).

Brahiterapia

Brahiterapia în cancerul vulvei este utilizată rar, iar indicațiile acesteia se limitează la suplimentarea dozei la nivelul tumorii primare. Tehnica utilizată este cea a implanturilor interstițiale în dublu plan, avându-se în vedere iradierea omogenă a formațiunii tumorale, vulvei și perineului învecinat.

Atunci când extensia neoplazică afectează și vaginul este necesară și utilizarea unui cilindru vaginal. Tehnica brahiterapiei interstițiale în cancerul vulvei este practic similară celei descrise în cancerul vaginal.

Chimioterapia

Asocierea chimioterapiei la tratamentul radiologic a fost propusă de unii autori în scopul creșterii beneficiului terapeutic în condițiile unor doze totale mai mici, iar în acest mod – susțin autorii – efectele secundare iradierii sunt mai ușor tolerate de bolnave. Prezentăm rezultatele acestor trialuri în tabelul de mai jos.

Russell a asociat unei iradieri pelvine de 36-72 Gy tratament citostatic constând în perfuzie continuă, 96 de ore, de fluorouracil și trei cure de cisplatin (l00 mg/m^2), obținând remisiuni complete în 64% dintre cazuri, cu prețul unor efecte secundare importante (incontinență urinară, edeme ale membrelor inferioare) în 35% dintre cazuri.

Koh a încercat chimioterapia în 20 de cazuri de carcinom vulvar recurent, rezultatele obținute – 50% răspunsuri complete și interval liber de aproximativ 5 ani – fiind încurajatoare.

Cel mai spectaculos rezultat este cel publicat de Eiffel, avându-se în vedere că toate cele 12 cazuri erau avansate locoregional, rata răspunsurilor complete a fost de 90%.

Concluzia tuturor acestor autori este că asocierea chimioterapie-citostatice este utilă, însă nu permite reducerea importantă a dozei totale de

Autor	Nr. de cazuri	Chimioterapie	Iradiere	Răspuns complet	Interval liber (luni)
Russell	25	5-fluorouracil cisplatin	36-72	64%	2-52
Koh	20	5-fluorouracil cisplatin mitomicina C	40-54	50%	60
Eifel	12	5-fluorouracil cisplatin	50	90%	17-30
Iversen	15	bleomycin	36-40	15%	48

Scanned with OKEN Scanner

iradiere – sub 45 Gy – situație în care procentul eșecurilor crește spectaculos.

Perez considera însă că asocierea chimioterapiei permite scăderea dozei zilnice de iradiere la 1,60 Gy, realizându-se astfel o mai bună toleranță locală.

Tratamentul citostatic s-a impus mai degrabă prin forma sa topică în cazul neoplasmelor vulvare și vaginale intraepiteliale. Cel mai utilizat este 5-fluorouracilul, fiind menționate în unele studii și bleomicina, cisplatinul, mitomicina C, vincristina și metotrexatul.

Tratamentul altor forme de neoplasm vulvar

Melanomul malign vulvar beneficiază de tratament chirurgical, rezultatele obținute fiind direct legate de nivelul invaziei. Astfel, în cazul melanoamelor în stadiul Clark 1 și 2, vulvectomia radicală și limfadenectomia inghinală conduc la asigurarea unui control local de 95-100%. În cazuri mai avansate, succesele scad în mod dramatic, de exemplu Chung a obținut doar 10% control local pentru stadiul Clark 3, toate pacientele decedând în următoarele 158 de săptămâni prin diseminări la distanță.

Tratamentul adenocarcinoamelor vulvare este asemănător celui descris pentru carcinoame. Menționăm că intervențiile chirurgicale au fost de regulă radicale din cauza stadiilor avansate din momentul diagnosticării (dezvoltarea subepitelială a adenoacarcinomului este însoțită de o simptomatologie frustă).

Sarcoamele au ca tratament de elecție intervenția chirurgicală radicală, dar menționăm că asocierea chimoterapiei (vincristin, actinomicin D, ciclofosfamidă, doxorubicin + radioterapie externă 50-55 Gy) a permis, în cazul rabdomiosarcoamelor, ameliorarea rezultatelor obținute.

Rezultate ale tratamentului

Rezulatele tratamentului în cancerul vulvar sunt legate în mod direct de stadiul bolii în momentul diagnosticului. Astfel, rata supraviețuirii la 5 ani este de 88-92% pentru stadiul I, 75-83% pentru stadiul II, 45-48% – stadiul III și doar 10-15% în stadiul IV. Prezentăm alăturat datele raportate de diferiți autori.

Autor	I	II	III	IV
Hacker	89	77	49	11
Rutledge	92	88	60	25
Boutselis	90	63	17	0

Factorul decisiv în stabilirea prognosticului este gradul de afectare neoplazică a limfoganglionilor inghinali.

Astfel, după Hacker, rata supraviețuirii este de 96% în cazul absenței metastazelor ganglionare, 94% în cazul invaziei unui singur ganglion, 80% pentru 2 ganglioni invadați și doar 13% pentru trei sau mai mulți ganglioni invadați. Și alte studii au confirmat influența afectării ganglionare asupra prognosticului. Astfel, rata supraviețuirii în absența/prezența diseminărilor limfoganglionare a fost raportată astfel: Green: 87%/33%, Macafee 70%/30%, Shimm 77%/52%, Cavanagh 85%/33%, Morley 92%/39%, Rutledge 90%/39%.

O serie de observații interesante legate de rata supraviețuirii și a controlului local pot fi făcute și prin prisma protocolului terapeutic folosit. Asocierea chirurgie-radioterapie și-a dovedit superioritatea față de alte strategii terapeutice.

Boronow, Hacker sau Simonsen au urmărit beneficiul iradierii preoperatorii (45-54 Gy în 5-6 săptămâni), urmată de intervenție chirurgicală conservatoare. Boronow a raportat o rată a supraviețuirii de 75,6% în cazul tumorilor local avansate și de 62,6% în cazul cancerelor recurente. Hacker a raportat o rată a supraviețuirii de 62,5%; în 50% dintre cazuri reconvertirea stadială obținută prin iradiere a permis efectuarea unor intervenții chirurgicale mai limitate.

Scanned with OKEN Scanner

Frankendal și Kucera au urmărit beneficiile terapeutice aduse de asocierea electrocoagulare/rezecție limitată pentru tumoarea primară + iradierea ariilor ganglionare (30-60 Gy). În trialul lui Frankendal controlul local s-a realizat în 75% dintre cazuri, în timp ce rata supraviețuirii raportată de Kucera a fost de 78%, 71%, 57% și 12% pentru stadiile I-IV.

Mariani și colab. au descris rezultatele obținute în 58 de cazuri supuse vulvectomiei și limfadenectomiei unilaterale; 16 paciente cu metastaze ganglionare au fost iradiate postoperator. Rata supraviețuirii la 5 ani a fost de 84% în cazul bolnavelor fără diseminări ganglionare, respectiv de 64% pentru cele cu invazie ganglionară (74% în cazul invaziei a mai puțin de 3 ganglioni și 49% la peste 3 ganglioni).

Homesley, la rândul său, a dovedit importanța iradierii postoperatorii a ariilor inghinale afectate neoplazic; astfel iradierea acestora cu 46 Gy a crescut rata supraviețuirii de la 54% (bolnave neiradiate) la 64%.

O problemă ce a stârnit interesul specialiștilor este nivelul de localizare a ganglionilor inghinofemurali profunzi. Analizând rezultatele tomografiei computerizate în 100 de cazuri McCall a constatat că profunzimea considerată standard de 3 cm se regăsește în doar 18% dintre cazuri. Koh și colab. au anunțat profunzimi ale ganglionilor ce variază între 2 și 18,5 cm, propunând utilizarea de câmpuri opuse AP – PA pentru iradierea acestora.

Utilizarea iradierii ca unică atitudine terapeutică a fost evaluată în unele studii. Pirtoli a anunțat asigurarea controlului local în 81% dintre cazuri, dar cu o rată a supraviețuirii la 5 ani de 42%.

Prempree a iradiat cu doze între 55-80 Gy 21 de bolnave cu cancer vaginal recurent. Rezultatele au fost dezamăgitoare, nici una dintre paciente nesupraviețuind mai mult de 3 ani. Brahiterapia interstițială a fost și ea folosită, ca unic tratament, de Pohar în cazuri (21) local avansate, obținându-se control tumoral local în 47% dintre cazuri și o rată a supraviețuirii la 5 ani de 29%.

Interesant de menționat este studiul efectuat la Universitatea Washington ce a urmărit localizările recăderilor, datele fiind rezumate în tabelul de mai jos.

Efecte secundare. Sechele ale tratamentului

Principalele complicații postchirurgicale se leagă de modificările aduse circulației limfatice ale membrelor inferioare și de vindecarea plăgilor. Datele din literatură prezintă diferențe considerabile, în funcție de atitudinea chirurgicală adoptată.

Astfel, edemele membrelor inferioare sunt frecvent întâlnite în studiul publicat de Boutselis – 71%, față de numai 20% raportate de Rutledge. Dehiscențele și necrozele survin în proporție de 30-50%, în timp ce suprainfecțiile postoperatorii au apărut în 50% dintre cazuri potrivit lui Boutselis, față de numai 6% potrivit lui Iversen.

Iradierea cu doze mari a mucoasei vulvare este întotdeauna însoțită de reacții acute intense.

Stadiu	Recidive locale	Recidive locale + ganglionare	Recidive locale + metastaze	Recidive ganglionare + metastaze	Metastaze la distanță
T1-2N0	–	20%	–	20%	–
T3N0	33%	–	–	–	–
T1-3-N1-2	18%	–	6%	6%	25%
T1 -3N3	25%	8%	–	8%	31%

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea unor doze/şedinţă mai mari de 2 Gy a condus, indiferent de tehnica utilizată, la exacerbarea acestor reacţii şi la imposibilitatea continuării tratamentului radiologic până la doza totală preconizată.

Mai importante sunt însă efectele secundare tardive, acestea fiind în concordanţă cu doza totală de iradiere.

Pentru ilustrare, redăm datele publicate de Grigsby.

Doza	Rectite	Fistule rectovaginale	Necroze vulvo-vaginale	Necroze cutanate	Edeme ale membrelor inf.	Fracturi osoase
</=50Gy	0%	0%	2%	0%	2%	0%
51-59Gy	2%	0%	2%	2%	4%	0%
>/=60Gy	6%	6%	18%	2%	12%	2%

BIBLIOGRAFIE

1. Anderws SJ et al. Therapeutic implications of lymph nodal spread în T1 – T2 squamos cell carcinoma of the vulva. Gynecol. Oncol 1994.
2. Binder SW, Huang I, Fu YS. Risk factors for the development of limph node metastasis in vulvar squamos cell carcinoma. Gynecol. Oncol 1990.
3. Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamos cell carcinoma of the vulva. Gynecol. Oncol 1990.
4. Farias-Eisner R, Cirisano FD, Gronse D Conservative and individualized surgery for early squamos carcinoma of the vulva. The treatment of choice for stage I and II disease. Gynecol. Oncol 1994.
5. Homesley HD. Limph node findings and outcone in squamous cell carcinoma of the vulva. Cancer 1994.
6. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW – The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. Obstet. Gynecol 1990.
7. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival. Am. J. Obstet. Gynecol 1991.
8. Koh WJ, Chin M, Stelzer KJ. Femoral vessel depth and the implication for groin node radiation. Int. J. Radiat. Oncol 1993.
9. Mariani L, Lombardi A, Atlante M. Radiotherapy for vulvar carcinoma with positive inguinal nodes. Adjunctive treatment. J. Reprod. Med 1993.
10. Morley GW. Cancer of the vulva. Cancer 1981.
11. Pohar S, Hoffstetter S, Peiffert D. Effectivness of brachytherapy in treating carcinoma of the vulva. Int. J. Radiat. Oncol 1995.
12. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell MF. Prognostic indicators for invasive carcinoma of the vulva Gynecol. Oncol 1991.
13. Wilkinson EJ. Superficial invasive carcinoma of the vulva. Clin. Obstet. Gynecol 1985.

Scanned with OKEN Scanner

II
CANCERUL DE VAGIN

FLOREA I., LIŞCU B.

EPIDEMIOLOGIE

Relaţia între adenocarcinomul cu celule clare (în principal cu localizare vaginală, dar şi vulvară sau cervicală) şi expunerea intrauterină la dietilstilbestrol a fost studiată începând cu anii '70, când s-a constatat o creştere importantă a numărului de cazuri. Studiile retrospective au dovedit că aproximativ 2/3 din bolnave suferiseră intrauterin expuneri la astfel de preparate (administrarea preparatelor estrogenice în timpul sarcinii intrase în uz cu aproximativ 20 de ani în urmă).

Datele au permis estimarea riscului relativ la 0,14-1,4/1000, acesta fiind influenţat în principal de momentul expunerii (risc net superior în cazul expunerii în primele 18 săptămâni) şi mai puţin de doza de dietilstilbestrol administrată (dozele variau între 500 mg-15.000 mg). Efectul D.E.S. pare a fi mai degrabă teratogen (cu apariţia adenozei şi a altor anomalii uterine) decât net carcinogen.

ISTORIE NATURALĂ

Cancerele vaginale primitive au, frecvent, ca punct de plecare peretele posterior (55-60%) şi treimea superioară (50-52%). Extensia tumorală către restul vaginului este de obicei rapidă, dată fiind absenţa barierelor anatomice de la acest nivel.

În stabilirea planului de tratament (în special cel radiologic) trebuie să avem în vedere probabilitatea ridicată a extensiei microscopice de-a lungul pereţilor vaginali, dar şi posibilitatea multicentricităţii leziunilor primitive.

Diseminarea la distanţă se face în mod obişnuit pe cale limfatică, metastazarea pe cale hematogenă fiind întâlnită de regulă în stadiile avansate. În general, grupele limfoganglionare invadate sunt cele pelvine, cu afectarea ulterioară a staţiilor periaortice, iar în cazul unui cancer vaginal situat în treimea inferioară, se întâlnesc frecvent metastaze la nivelul ganglionilor inghinofemurali.

Metastazele la distanţă se regăsesc de obicei la nivel pulmonar, hepatic şi, mai rar, osos. Incidenţa acestora este ridicată în stadiul III şi IV, de 20-25%, respectiv 60-65%. Robboy şi Chyle au susţinut potenţialul mai mare de diseminare în cazul adenocarcinoamelor cu celule clare, studiile acestora dovedind existenţa metastazelor într-un procent de 7%, chiar şi pentru stadiul I de boală.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

A. Tumorile epiteliale

Carcinomul *in situ* vaginal este mult mai rar întâlnit decât acela cervical; leziunile izolate pot fi recunoscute doar prin examen colposcopic (ca epitelii albe, mozaicism sau „punctate").

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul este confirmat prin biopsie, iar limitele leziunii pot fi determinate în cadrul investigației colposcopice și/sau testul Schiller.

Cea mai întâlnită localizare este treimea superioară a vaginului, eventual în asociere cu leziuni cervicale similare.

Carcinomul epidermoid este întâlnit în aproximativ 90% dintre tumorile vaginale primitive, aspectul histologic fiind similar celui al tumorilor scuamoase din alte localizări neoplazice. De obicei, carcinoamele epidermoide vaginale sunt moderat diferențiate și nekeratinizate. Se întâlnesc însă și forme bine diferențiate, însoțite frecvent de keratinizare, cu apariția unor perle și a numeroase punți intercelulare.

Gradingul are, în această localizare, o valoare prognostică minoră. Este dificil, uneori practic imposibil, să se diferențieze un carcinom epidermoid vaginal primitiv de o recidivă a unei leziuni cervicale sau vulvare cu aceeași histologie. În mod generic se precizează (Chyle și colab., Perez și colab.) că neoplasmul vaginal este primar atunci când intervalul liber de la tratamentul unui cancer de col uterin depășește 5 ani. Statistic, recidivele vaginale după un neoplasm cervical sau vulvar sunt net majoritare.

Carcinomul verucos este o variantă de carcinom epidermoid bine diferențiat, întâlnit foarte rar la nivel vaginal. Aspectul macroscopic este conopidiform, moale și relativ bine delimitat. Microscopic, are ca particularitate, alături de hiperkeratoză, prezența unor plaje de epiteliu acantozic ce deplasează stroma subiacentă. Mai mulți autori au susținut ipoteza unei transformări anaplazice a carcinomului verucos prin expunerea la iradiere.

Adenocarcinomul reprezintă aproximativ 5% din totalul tumorilor vaginale primitive, fiind apanajul bolnavelor de peste 50 de ani, iar originea adenocarcinoamelor este, de regulă, epiteliul glandular submucos Bartholin.

Un aspect particular în cadrul acestui tip histologic este reprezentat de adenocarcinomul cu celule clare, caracterizat microscopic printr-o citoplasmă redusă cantitativ, depozite de glicogen și nuclei polilobați, voluminoși, ce protruzionează în lumenul tubulilor („celule în țintă"). Cel mai des, aceste tumori apar la marginea inferioară a zonei glandulare cervicale și în treimea superioară a peretelui vaginal anterior.

Carcinomul cu celule mici este un tip histologic rar întâlnit, cu o agresivitate deosebită, atât prin evoluția locală, cât și la distanță. Originea acestuia este considerată actualmente a fi celula epitelială stem multipotentă a tractului genital.

Carcinomul adenoid chistic își are originea la nivelul glandelor Bartholin, fiind foarte rar întâlnit (45 de cazuri menționate în literatură).

B. Tumorile nonepiteliale

Dintre tumorile nonepiteliale vaginale, cea mai întâlnită leziune neoplazică este reprezentată de melanomul malign; în funcție de autor, incidența acestuia variază între 2,8 și 5%. Vârsta medie la debut este între 50-60 de ani. Melanomul malign vaginal, intens pigmentat, este o leziune ulcerativă cu o agresivitate deosebită, invadând relativ rapid organele din vecinătate (vezică, rect, vulvă, col uterin) sau extinzându-se către parametre. Treimea inferioară a vaginului este localizarea cea mai frecventă. Profunzimea ulcerației neoplazice (apreciată după metoda Breslow) reprezintă un important factor predictiv.

Diseminarea hematogenă și limfatică este posibilă chiar și în stadii incipiente, astfel încât rata supraviețuirii la 5 ani este de sub 10%.

Sarcoamele sunt rar întâlnite la nivelul vaginului, principalele forme histopatologice fiind următoarele:

– leiomiosarcomul;
– rabdomiosarcomul;
– rabdomiosarcomul embrionar;
– altele: sarcomul endometrial stromal, sarcomul alveolar al părților moi, sinoviosarcomul, hemangiopericitomul, fibrohistocitomul malign, tumorile maligne mixte.

Leiomiosarcomul reprezintă aproximativ 70% din totalul sarcoamelor vaginale; după definiția lui Tavassoli și Norris, diagnosticul de leiomiosacom se pune în cazul a minimum 5 mitoze/10 câmpuri.

Scanned with OKEN Scanner

Rabdomiosarcoamele apar de obicei la copii (90% dintre tumorile vaginale diagnosticate în primii 5 ani de viață), fiind de obicei localizate la nivelul submucoasei.

Rabdomiosarcomul embrionar, denumit de unii autori sarcom botrioid, este o tumoare rar întâlnită, diagnosticată în general la copii, iar originea acesteia este mezodermală și conține rabdomioblaști, la care se pot asocia elemente de tip osos sau cartilaginos.

Tumoarea poate protruziona către introit, căpătând un aspect local microscopic de „strugure". Evoluția este rapidă atât local prin invazia septului vezicovaginal sau rectovaginal, cât și la distanță, cu diseminare limfatică (ganglionii inghinali, parametriali, periaortici) sau hematogenă (metastaze pulmonare, hepatice sau osoase).

Limfoamele maligne cu localizare unică vaginală sunt rare, ele apărând de regulă în cadrul unei boli generalizate. Se prezintă ca mase tumorale la nivelul submucoasei (mucoasa vaginală fiind intactă). Cele mai frecvente forme histologice sunt limfomul cu celule mari și cel nodular. Imunohistotiparea este necesară pentru un tratament optim.

DIAGNOSTIC

Simptomatologia relevantă pentru neoplasmul vaginal include prezența unei formațiuni tumorale vaginale, prurit, sângerări sau dureri la acest nivel.

Examene obligatorii:
- examen clinic general;
- examen ginecologic, preferabil sub anestezie;
- citologie exfoliativă a vaginului și colului uterin;
- colposcopie și biopsie dirijată (incluzând și testul Schiller);
- biopsii multiple;
- cistoscopie;
- rectoscopie.

Investigații complementare:
- radiografie pulmonară;
- urografie;
- tranzit baritat;
- limfangiografie;
- CT sau RMN pelviabdominal;
- analize de laborator uzuale.

Examenul ginecologic pune în evidență caracterele și dimensiunile formațiunii tumorale și eventualele adenopatii inghinale.

În cursul acestuia se vor efectua biopsii multiple, mai ales în prezența displaziilor multifocale, a condiloamelor, a distrofiei cronice sau a bolii Paget.

Colposcopia permite atât direcționarea mai precisă a biopsiei, cât și examinarea vaginului și a colului uterin.

Examenul prin palpare al regiunii inghinale este de asemenea obligatoriu, cu mențiunea că limfadenita poate simula o afectare neoplazică a acestor ganglioni.

Rectoscopia, cistoscopia sau urografia pot oferi și ele informații importante în cadrul bilanțului preterapeutic. Tomografia computerizată sau examenul cu rezonanață magnetică nucleară permit o apreciere mai exactă a extensiei procesului neoplazic. În schimb, limfadenectomia are, conform datelor raportate de Institutul Mallinckrodt, o acuratețe (54,5%), sensibilitate (15,7%) și specificitate (66,1%) nesatisfăcătoare.

În concluzie, diagnosticul pozitiv al cancerului vaginal, ca și aprecierea extensiei acestuia, nu constituie o reală problemă pentru clinician, ceea ce permite stabilirea precoce a diagnosticului.

FACTORI DE PROGNOSTIC

Principalii factori de prognostic în cancerul vaginal sunt următorii:
- stadiul clinic al bolii;
- tipul histopatologic;
- localizarea leziunii neoplazice.

Scanned with OKEN Scanner

Ca și în celelalate localizări, stadiul bolii, reflectând extensia leziunii și profunzimea invaziei, reprezintă principalul factor de prognostic. Astfel, controlul local obținut prin iradiere este de 85% în stadiul I, de 60% pentru stadiul II A și de numai 40-45% pentru stadiul III.

Tipul histologic are valoare prognostică: carcinoamele au cel mai bun prognostic posibil, iar adenocarcinoamele au unul mai rezervat. De regulă, evoluția postterapeutică a sarcoamelor și melanoamelor este nefastă.

Majoritatea autorilor raportează rezultate terapeutice superioare în cazul neoplasmelor vaginale situate în treimea superioară, în raport cu localizările joase. Chyle și colab. au constatat o rată a recidivei de 17% în neoplasmele vaginale înalte și de 36% în cazul celor din localizările inferioare. Unii autori (Livingstone, Chyle) consideră că situarea la nivelul peretelui posterior al neoplasmului vaginal reprezintă un factor de prognostic negativ.

Vârsta pacientei sau gradul de diferențiere nu par a fi factori semnificativi pentru prognostic.

ATITUDINE TERAPEUTICĂ

Excizia locală reprezintă atitudinea terapeutică de elecție în cazul carcinomului *in situ* vaginal. Atunci când aria afectată este mai largă, colpectomia parțială este necesară.

Există și o serie de modalități terapeutice alternative dintre care menționăm:

– aplicații topice cu 5-fluorouracil; deși acestea nu reprezintă un standard „de aur", studiile lui Petrilli sau Caglar sugerează cure de 7-10 zile (aplicații locale 1-1,5g de 5-fluorouracil cremă 5% în fiecare seară) repetate după pauze de 10-14 zile;

– criochirurgia; rezultatele acesteia sunt considerate a fi inferioare în cazul carcinoamelor vaginale *in situ* în raport cu cele localizate cervical;

– laserterapia; tratamentul cu laser al leziunilor intraepiteliale pare a fi o variantă de tratament convingătoare, Benedet și Townsend dovedind eficiența acesteia pentru leziuni a căror profunzime este mai mică de 1 mm; toleranța locală este foarte bună, durerile și sângerările locale apărute postterapeutic fiind rare și ușor de combătut; în concluzie, laserterapia constituie alternativa cea mai eficientă în cazul leziunilor limitate, în timp ce utilizarea topică de 5-fluorouracil este preferată în situația leziunilor multifocale.

Ca și în celelalte localizări ginecologice ale neoplasmelor, și în cazul vaginului, rolul terapeutic major este disputat de chirurgie și radioterapie. În ultimele două decenii succesele dobândite prin tratament radiologic au făcut ca intervențiile chirurgicale să aibă indicații tot mai limitate.

Intervenția chirurgicală este recomandată în următoarele situații:

– carcinom intraepitelial și eventual în stadiul I;

– neoplasme vaginale diagnosticate la bolnave tinere;

– carcinoame verucoase;

– tipuri histologice rare – adenorcarcinoame cu celule clare, sarcoame;

– recidivele survenite după iradiere.

Pacientele cu carcinom vaginal în stadiul I, situat în treimea superioară sau mijlocie a vaginului, au ca alternativă tratamentul chirurgical ce constă în colpohisterectomie radicală însoțită în mod obligatoriu de limfadenectomie.

Este de remarcat că leziunile neoplazice anterioare creează dificultăți operatorului în asigurarea unei limite de securitate oncologică, ținând cont de proximitatea uretrei și a vezicii urinare. Similar, în cazul leziunilor situate la nivelul peretelui posterior, o atenție specială trebuie acordată peretelui anterior al rectului.

În cazul neoplasmelor vaginale – stadiul I – situate în treimea inferioară, ce sunt însoțite frecvent de afectare vulvară, intervenția chirurgicală are o abordare diferită, constând în vulvovaginectomie radicală însoțită de limfadenectomie inghinocrurală bilaterală.

Pentru cancerele vaginale diagnosticate la bolnave tinere se poate interveni chirurgical, în

Scanned with OKEN Scanner

cazul preferinței, exprimate de pacientă, de păstrare a funcției ovariene.

Carcinomul verucos reprezintă, așa cum am mai amintit, un tip histologic particular, rar întâlnit, considerat a fi la limita malignității. Potențialul transformării anaplazice a acestuia prin iradiere, evocat de unii autori, a făcut ca atitudinea terapeutică de elecție să fie cea chirurgicală.

Rezultatele obținute prin radioterapie au fost, în cazul sarcoamelor sau adenocarcinoamelor cu celule clare, relativ modeste, astfel încât intervenția chirurgicală radicală reprezintă opțiunea preferată.

Totuși, cele mai frecvente indicații operatorii sunt, în cazul neoplasmelor vaginale, insuccesele tratamentului radiologic. În aceste cazuri, tehnicile chirurgicale se adaptează fiecarei situații în parte, variind de la excizii limitate până la pelvectomii.

Radioterapia reprezintă tratamentul de elecție pentru marea majoritate a cancerelor vaginale, utilizându-se atât brahiterapia intracavitară (LDR, HDR) sau interstițială, cât și iradierea externă cu energii înalte. Rezultatele au fost încurajatoare, poate și datorită particularităților acestei localizări (înaltă radiosensibilitate a tumorii primare combinată cu radiorezistența mucoasei vaginale normale). Aceasta permite utilizarea unor doze tumorale înalte, fără efecte secundare majore.

Schema tratamentului radiologic, în cazul neoplasmului vaginal, este descrisă în tabelul următor.

Stadiu FIGO	Iradiere externă		Brahiterapie	Doza totală tumorală
	Pelvis	Parametre (cu protecția liniei mediane)		
0	-	-	Brahiterapie intracavitară 65-80 Gy* 60 Gy pentru întregul vagin	65-80 Gy
I superficial	-	-	Intracavitar 65-80 Gy* pentru întregul vagin	65-80 Gy
0,5 cm grosime	-	-	Intracavitar/interstițial 65-70 Gy la 0,5 cm	65-70 Gy
II A	20	30	Intracavitar/interstițial 50-55 Gy**	75
II B	20	30	Intracavitar/interstițial 55 – 60Gy**	75
III, IV	40	10	Intracavitar 50 – 60 Gy interstițial 20-30 Gy (suplimentare pentru parametre)	80

*Doză calculată la nivelul mucoasei
** Doză calculată în volumul tumoral

Scanned with OKEN Scanner

După cum rezultă din tabel, carcinomul *in situ* este tratat prin brahiterapie exclusivă (utilizând însă doze mari), de regulă, prin aplicare intracavitară. Necesitatea iradierii întregii mucoase vaginale derivă din caracterul multicentric al leziunii neoplazice, fapt susținut de majoritatea autorilor.

În cazul stadiului I, iradierea externă este rareori indicată, fiind necesară doar în cazul tumorilor infiltrative sau al unei histologii nefavorabile (carcinoame slab diferențiate). În aceste cazuri radioterapia externă vine ca o completare a brahiterapiei, administrându-se 10-15 Gy pentru întreg pelvisul și 30 Gy pentru parametre.

Brahiterapia în stadiul I se va face în mod diferențiat. Întreaga mucoasă vaginală va primi o doză de 60-65 Gy prin brahiterapie LDR, la aceasta adăugându-se o supraimpresie de 15-20 Gy prin implant interstițial într-un singur plan. Calculul dozei, în această situație, se va face în volumul tumoral, de obicei la 0,5 cm de planul implanturilor.

Pacientele diagnosticate în stadiul II A prezintă leziuni neoplazice ce afectează țesuturile paravaginale, dar fără invazie parametrială extinsă. În acest caz, iradierea externă cu energii înalte este obligatorie, fiind necesară iradierea parametrelor cu 45-50 Gy, din care primii 20 Gy se adresează întregului pelvis (fără a proteja linia mediană).

Brahiterapia urmează de regulă iradierea externă și este realizată printr-o asociere intracavitar-interstițial, cu eliberarea a cel puțin 50 Gy calculați în volumul tumoral. De obicei, implanturile interstițiale se fac într-o configurație geometrică de „dublu plan" tocmai pentru a asigura o distribuție omogenă a dozei în volumul tumoral.

Iradierea în stadiul II B se face într-un mod asemănător, dozele eliberate prin brahiterapia intracavitară și/sau interstițială fiind însă mai mari.

Radioterapia externă, în stadiile depășite terapeutic (III-IV), utilizează doze mari pentru întreg pelvisul 40-45 Gy, în asociere cu brahiterapie intracavitară 50-60 Gy. Suplimentarea dozei se face preferențial pentru ariile parametriale invadate fie prin iradiere externă (cu protecția liniei mediane sau hemifascicol) 10-15 Gy, fie prin brahiterapie interstițială 20-30 Gy.

În cazul tumorilor vaginale situate în treimea inferioară este necesară iradierea ganglionilor inghinocrurali cu 45-50 Gy, aceasta putându-se face fie prin includerea în câmpul de iradiere externă a acestor teritorii, fie printr-o iradiere pe câmpuri separate (caz în care este necesar să se evite supradozarea prin suprapunere marginală de câmpuri). Boronow a propus chiar asocierea radiochirurgicală în aceste situații, prin iradierea pentru boala pelvină și vulvectomia radicală cu disecție inghinală bilaterală pentru leziunile neoplazice externe.

Majoritatea autorilor recomandă a nu se depăși doza de 85 Gy calculată la nivelul mucoasei vaginale, dozele superioare acesteia fiind însoțite de efecte secundare importante (fibroze, necroze).

În Clinica de Radiologie-Oncologie Colțea am utilizat mulți ani o altă schemă de iradiere, rezultatele obținute fiind satisfăcătoare.

Stadiu	Iradiere externă	Brahiterapie
Stadiu 0	–	70 Gy – doză la mucoasa vaginală
Stadiu I leziuni neoplazice de 1-2cm	–	70-75 Gy
Leziuni >/=2 cm	40 Gy/pelvis	30 Gy
Stadiul II	40-50 Gy/pelvis	30-40 Gy
Stadiul III-IV	50 Gy/pelvis + supraimpresie	

Scanned with OKEN Scanner

Tehnici de iradiere

A. Radioterapia externă

Tehnica de iradiere externă are multe similitudini cu cea utilizată în cazul neoplasmelor colului uterin. Astfel, aceasta se poate efectua fie prin câmpuri antero-posterioare, indicate în special în cazul bolnavelor subponderale (diametru antero-posterior mai mic de 20 cm) fie prin tehnica „box", utilizată în cazul bolnavelor normo sau supraponderale. În situația în care leziunea neoplazică este situată în treimea superioară sau cea mijlocie, delimitarea câmpurilor se face după cum urmează:

– superior – discul intervertebral L 4-5;

– inferior – limita inferioară a introitului;

– lateral – 1-2 cm lateral de limitele bazinului osos.

În cazul tehnicii „box", limitele superioară și inferioară sunt cele menționate anterior; limita anterioară este dată de marginea posterioară a simfizei pubiene, iar cea posterioară de mijlocul vertebrei S2.

Respectarea acestor limite asigură includerea în volumul țintă a întregului vagin și a limfoganglionilor pelvini (inclusiv a lanțului iliac comun). Unii autori propun marcarea marginii inferioare a formațiunii tumorale cu un reper radioopac.

În cazul unei localizări joase a leziunii neoplazice, respectiv treimea inferioară a vaginului, tehnica de iradiere va fi modificată corespunzător situației anatomice și a drenajului limfatic particular. În acest sens, este necesară includerea ganglionilor inghinali și femurali în câmpurile de iradiere; doza eliberată la acest nivel este de 45-50 Gy. Pentru a o asigura avem în vedere mai multe posibilități:

– includerea acestor arii în câmpurile antero-posterioare, egal încărcate și cu o doză suplimentată (calculată la 4-5 cm profunzime) prin câmpuri adecvate;

– folosirea unei încărcări inegale AP/PA= 2/1;

– iradierea prin câmpuri separate a ariilor ganglionare respective cu modificarea corespunzătoare a tehnicii de iradiere a pelvisului.

Menționăm că suplimentarea iradierii la nivelul ganglionilor inghinali se poate face și prin iradierea cu energii diferite: 6 MeV pentru câmpul anterior și 18 MeV pentru colul posterior.

B. Brahiterapia

Brahiterapia deține un rol principal în arsenalul terapeutic utilizat în cancerul vaginal. De-a lungul timpului au fost imaginați și utilizați diferiți aplicatori, urmărindu-se, în principal, asigurarea unei omogenități a iradierii la nivelul întregii mucoase vaginale, posibilitatea unei suplimentări a dozei pe o arie bine delimitată și a unui calcul dozimetric cât mai fidel. Cei mai utilizați aplicatori, folosind sistemul LDR, au fost cei concepuți de Bloedorn, Dulclos, Perez, Syed-Nebbt sau Burnett.

Aplicatorul Bloedorn este configurat ca un colpostat vaginal sau ca un ovoid central însoțit de un cilindru vaginal. A fost unul dintre cele mai utilizate în sistemul LDR, fiind compatibil și pentru sistemul *after-loading*.

Perez și colab. au imaginat un sistem de aplicatori denumit MIRALVA, compus din 2 ovoide și un tandem central, ce permite o iradiere omogenă a întregii mucoase vaginale și, eventual, a colului uterin. Încărcarea fiecărei componente este următoarea:

– 20 mg Ra Eq 137 Cs pentru fiecare ovoid;

– 10 – 10-20 mg Ra Eq 137 Cs pentru cilindru vaginal.

În această situație iradierea este de 1,1-1,2 Gy/h la nivelul domului vaginal și de 0,95-1 Gy/h pe întreaga suprafață a mucoasei vaginale. Menționăm că autorul propune scăderea încărcării radioactive a ovoidelor la 15 mg Ra Eq în cazul unei încărcări maxime a cilindrului vaginal, pentru a evita depășirea dozelor de toleranță la nivelul rectului și a vezicii urinare. De asemenea, sistemul permite modificarea distribuției la nivelul cilindrului de tipul: 20 10-10 mg Ra Eq 137Cs sau 10-20 mg, în funcție de localizarea tumorii maligne și de lungimea vaginului.

Aplicatorul vaginal pentru utilizarea în sistemul *after-loading* a fost conceput folosind un cilindru metalic scobit, în care sunt plasate sursele

Scanned with OKEN Scanner

și învelișurile inelare de plastic cu diametre variabile (de obicei 2,5 cm) care sunt fixate pe suprafața cilindrului; se preferă de obicei utilizarea celui mai mare diametru posibil pentru a ameliora raportul între doza la mucoasă și doza tumorală. Acești cilindri au capătul distal rotunjit, permițând astfel iradierea omogenă a fundurilor de sac vaginale. Declos a recomandat poziționarea unei surse suplimentare de Cs la capătul cilindrului pentru omogenizarea dozei eliberate de sursele liniare de cesiu. Sharma și Bhander au descris un model elipsoidal pe domul aplicatorilor Declos pentru obținerea unei iradieri omogene.

Când leziunea neoplazică este localizată în treimea superioară a vaginului, brahiterapia se poate face cu un aranjament intracavitar similar celui utilizat în neoplasmul colului uterin, compus dintr-un tandem intrauterin și colpostat vaginal. Vaginul mijlociu și inferior este iradiat prin aplicații secvențiale ale cilindrului vaginal. Doza totală la nivelul treimii superioare poate fi obținută fie printr-o sursă de intensitate redusă, fie prin utilizarea inițială a unei surse de intensitate mare și înlocuirea acesteia în a doua aplicație cu o sursă falsă.

Ryan și colab. au imaginat asocierea unui sistem de catetere ce permite, concomitent cu brahiterapia, un tratament prin hipertermie (dezvoltată prin microunde).

Nath și Muench au propus utilizarea surselor de 241 Am, care beneficiază de avantajul eliberării unor factori cu energia de 15 KeV; în acest fel se poate obține o reducere semnificativă a dozelor la nivelul rectului și vezicii urinare. Studiile clinice efectuate, în general în cazul recidivelor vaginale, au condus la rezultate încurajatoare.

Radioterapia interstițială este folosită pentru a asigura o suplimentare a dozei în teritoriul vaginal invadat neoplazic. În funcție de volumul tumoral au fost create implanturi într-un singur plan *(single plane)* pentru tumori cu grosime redusă sau plan dublu și volum-implanturile, pentru formațiunile voluminoase, asigurându-se astfel o distribuție mai bună a dozei în volumul tumoral. În general, se folosesc ace de 137 Cs, 226 Ra sau 192 Ir (pentru sistem *after-loading);* mai nou a fost utilizat și izotopul 252 Cf.

În cazul pacientelor histerectomizate ce prezintă neoplasm vaginal în treimea superioară poate fi luată în considerație tehnica „implantului deschis". Aceasta presupune o laparotomie ce permite îndepărtarea anselor intestinale sau a altor structuri ce pot fi aderente la apexul vaginal. Intraoperator, există posibilitatea unei ghidări optime a acelor de implant. Laparatomia oferă și oportunitatea creării unui „covor omental" ce constituie atât un paravan între zona de implant și organele de vecinătate, cât și o sursă suplimentară de sânge pentru domul vaginal.

C. Brahiterapia HDR

Avantajele brahiterapiei HDR au impus-o în ultimii ani ca principală tehnică de iradiere endocavitară în cancerele genitale și, implicit, în cele vaginale. Dozele administrate și modalitatea de fracționare și etalare diferă în funcție de autor; menționăm aici rezultatele publicate de Namavati care a obținut control local la 92% dintre bolnavele cu carcinom vaginal în stadiul I folosind brahiterapie HDR 3-4 ședințe a 7 Gy, fracțiuni săptămânale. Nu s-au semnalat rectite sau cistite severe, raportându-se însă stenoze vaginale moderate în 46% dintre cazuri. Același autor a propus și utilizarea fracțiilor de 5 Gy x 4 aplicații în 4 săptămâni.

Stock și colab. au utilizat brahiterapia HDR în doză totală de 21 Gy/3 fracții/3 săptămâni, rata controlului local fiind însă mai modestă: 50% în stadiul I și 47% pentru stadiul II.

Chimioterapia citostatică

Chimioterapia citostatică nu este în prezent o alternativă terapeutică majoră în cancerele vaginale, trialurile fiind puțin numeroase, iar rezultatele modeste. Chimioterapicele mai des utilizate au fost: bleomycina, etoposidul, doxorubicina, mitomycina C, mitoxantrona, cisplatinul și semustina. Dintre acestea doar doxorubicinul a

Scanned with OKEN Scanner

părut a avea o activitate semnificativă în carcinoamele epidermoide vaginale.

Asocierea radio-chimioterapie a fost încercată în unele cazuri local avansate, administrându-se mitomicin C sau 5-fluorouracil concomitent cu iradierea.

Loturile fiind restrânse, s-a putut atinge pragul semnificației statistice.

În principiu, chimioterapia este privită ca o opțiune terapeutică după eșecul tratamentului radiologic sau a celui chirurgical.

Tratamentul adenocarcinomului cu celule clare

Atitudinea terapeutică în cazul adenocarcinomului cu celule clare vaginal constituie și în prezent subiectul unor controverse. Totuși, schema de trament prezentată mai jos este acceptată de majoritatea autorilor.

În cazul tumorilor de mici dimensiuni atât radioterapia, cât și chirurgia au dat rezultate satisfăcătoare.

Tendința actuală este de a se interveni chirurgical în cazul neoplasmelor situate în treimea superioară; în acest fel se păstrează funcția ovariană și se evită riscurile pe termen lung ale unei iradieri agresive (carcinogeneza indusă prin iradiere, vasculite progresive), avantaje cu atât mai importante cu cât pacienta este mai tânără.

Leziunile neoplazice situate în cele două treimi inferioare ale vaginului au ca tratament de elecție radioterapia. Intervențiile chirurgicale radicale (eventual completate ulterior de reconstrucție vaginală) au fost grevate de o rată importantă a recidivelor, limitele de securitate oncologică fiind dificil de asigurat (în special cea anterioară).

Remarcăm că excizia locală transvaginală este, chiar și pentru stadiul I, o abordare terapeutică de evitat, fiind însoțită de o rată înaltă a recidivelor locale. Asocierea brahiterapiei poate reduce această rată, dar nu exclude riscul extensiei neoplazice pe cale limfoganglionară.

Supraviețuirea este legată de stadiul bolii din momentul începerii tratamentului, variind (conform datelelor din literatură) în jurul a 87-92% pentru stadiul I, 78-83% pentru stadiul II A (treimea superioară), 77-79% stadiul II A (treimea inferioară), 54-58% – stadiul II B și 37-38% – stadiul III.

Recidivele adenocarcinoamelor cu celule clare au beneficiat de chirurgie sau radioterapie – în funcție de tratamentul primar – asigurându-se în 40% dintre cazuri un bun control local. Rezultatele chimioterapiei citostatice au fost relativ nesatisfăcătoare (în cazul asocierii doxorubicinei-cisplatin s-au obținut remisiuni parțiale în 25% dintre cazuri, răspunsurile fiind, de obicei, de scurtă durată).

Stadiu	Chirurgie	Radioterapie
I – treimea superioară a vaginului	Histerectomie radicală cu limfadenectomie bilaterală pelvină și colpectomie superioară	50 Gy/pelvis postoperator, în cazul metastazelor limfoganglionare
I – 2/3 inferioare	Limfadenocolpohisterectomie, eventual cu reconstrucție vaginală	50Gy/pelvis – preoperator intracavitar +/- interstițial
II	Exenterație pelvină în cazul insuccesului radioterapiei	50Gy/pelvis – intracavitar + interstițial
III	Exenterație pelvină în cazul insuccesului radioterapiei	60 Gy/pelvis – implant interstițial

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul carcinomului cu celule mici

Carcinomul cu celule mici, localizat la nivel vaginal, are o agresivitate similară celui pulmonar, diseminând precoce şi evoluând rapid spre deces. Chirurgia radicală sau asocierea radio-chimioterapie asigură, în unele cazuri, controlul tumoral local.

Protocolul terapeutic cel mai popular prevede 12 serii de chimioterapie (ciclofosfamidă – doxorubicin – vincristin) urmate de iradierea pelvisului cu o tehnică asemănătoare carcinomului epidermoid. Rata de supravieţuire la 5 ani nu depăşeşte 10%.

Tratamentul tumorilor nonepiteliale

Leiomiosarcoamele au ca tratament de elecţie intervenţia chirurgicală conservatoare, asociată eventual cu radioterapia. Exciziile locale au condus la bune rezultate în special în cazul tumorilor bine diferenţiate şi bine circumscrise, atunci când au fost respectate limitele de securitate oncologică.

În general, aceste leziuni neoplazice evoluează similar cu cele vulvare, tumorile bine diferenţiate având un prognostic mult mai favorabil decât cele pleomorfe. Surprinde faptul că, deşi vaginul prezintă o vascularizaţie bogată, diseminările (hematogene sau limfatice) apar de obicei în stadii avansate, de aici şi importanţa terapiei locale. Rolul radioterapiei este încă neclar.

Rabdomiosarcoamele sunt de obicei tratate prin chirurgie, radioterapie şi chimioterapie citostatică. Cea mai utilă schemă s-a dovedit a fi vincristin – actinomicin D – ciclofosfamidă.

Rabdomiosarcomul embrionar beneficiază atât de chirurgia radicală, cât şi de asocierea chirurgie conservatoare – chimioterapie adjuvantă sau neadjuvantă (vincristin + actinomicin D + ciclofosfamidă). Asocierea radioterapiei la acest protocol este contestată de majoritatea autorilor.

Chirurgia radicală a fost ocazional utilizată în tratamentul limfoamelor maligne localizate vaginal. Cele mai bune rezultate s-au obţinut prin chimioterapie citostatică (ciclofosfamidă + doxorubicin + vincristin + prednison +/- bleomicin) în asociere cu radioterapia (brahiterapie + iradiere externă).

Tratamentul melanomului malign vaginal

În cazurile, rare de altfel, de melanom malign vaginal au fost propuse diferite protocoale terapeutice, dar intervenţia chirurgicală rămâne tratamentul de elecţie. Tumorile situate în treimea inferioară a vaginului au fost tratate în mod asemănător cu cele localizate vulvar, prin vulvectomie radicală, colpectomie parţială şi limfadenectomie inghinală. Melanoamele situate în 2/3 superioare impun intervenţii chirurgicale radicale, cele mai bune rezultate fiind obţinute prin exenteraţie pelvină.

Radioterapia şi chimioterapia nu s-au dovedit a fi eficace, impactul lor terapeutic fiind minim.

Rata de supravieţuire pentru melanomul malign rămâne sub 20% indiferent de protocolul adoptat, doar leziunile neoplazice superficiale (nivel Clark I şi II) beneficiind de un tratament potenţial curativ.

Rezultate

Rezultatele obţinute prin tratamentul radiologic şi/sau chirurgial în cancerul vaginal sunt comparabile cu cele înregistrate în cazul localizării cervicale a tumorii maligne atât din punct de vedere al controlului local, cât şi din cel al supravieţuirii.

Cifrele raportate diferă de la autor la autor, în funcţie de strategia şi tactica terapeutică adoptate.

Astfel, asigurarea controlului local (cu o monitorizare pe perioadă de 5 ani) în funcţie de stadiu este prezentată în tabelul următor.

Se poate constata o ameliorare evidentă a rezultatelor (în termeni de control local) în anii '80-90, faţă de perioadele anterioare (57-77% faţă de 35-39%). Tendinţa se menţine chiar pentru stadiile avansate de boală (II-IV). Aceasta se datorează îmbunătăţirii tehnicilor de iradiere şi progreselor înregistrate în domeniul dozimetriei.

Scanned with OKEN Scanner

Autori	Număr de paciente	Control local				
		Stadiu I	II	III	IV	Total
Chu şi Beechinor, 1984	43	88	68	7	0	70
Perez 1988	105	86	58	62	25	57
Welfon şi Kottmeier, 1962	117	-	-	-	-	39
Peters, 1985	81	-	-	-	-	35
Stock, 1992	49	80	47	40	0	39
Leung şi Sexton 1993	84	77	67	57	50	68
Chyle, 1996	301	84	82	60	69	77

În ceea ce priveşte eşecurile terapeutice, un studiu retrospectiv efectuat în Institutul Mallinckrdot ne oferă următoarele date.

Putem constata că în stadiile incipiente (0-I) rezultatele au fost excelente, marea majoritate a deceselor fiind legată de cauze neoncologice. Perez atrage atenţia asupra riscurilor determinate de o atitudine terapeutică agresivă ce provoacă probleme majore la nivelul mucoaselor şi influenţează activitatea sexuală a bolnavelor, în special a celor tinere. În stadiul II se constată un echilibru între insuccesele locale şi cele la distanţă, în timp ce pentru stadiile avansate, principala problemă o constituie metastazele la distanţă.

Analiza rezultatelor (în funcţie de metoda terapeutică adoptată) oferă o serie de date interesante. Perez şi Camel au raportat că pentru carcinomul *in situ* şi stadiul I, controlul local a fost practic echivalent prin utilizarea brahiterapiei sau a asocierii brahiterapie – iradiere externă. În schimb, pentru neoplasmele vaginale stadiile II-III, asocierea iradierii externe la brahiterapie a permis îmbunătăţirea ratei controlului local de la 40% la 65%. În acelasi sens, MacNaught şi colab., într-o analiză pe 78 de cazuri (G1 – carcinoame epidermoide), au constatat asigurarea unui mai bun control local şi o creştere a ratei supravieţuirii la 5 ani, prin utilizarea unor doze înalte de iradiere externă în stadiile II-IV A (controlul local a fost de 25-48%).

Davis şi colab. au comparat, într-un studiu pe 66 de cazuri în stadiile I şi II, beneficiile obţinute prin chirurgie şi asocierea radiochirurgicală.

Stadiu	Nr. de paciente	Recidive locale	Recidive locale + metastaze	Metastaze la distanţă	Decese prin boli intercurente
0	20	1-5%	0	0	8-40%
I	59	5-8%	3-5%	5-8%	23-39%
II A	64	11-17%	11-17%	8-13%	17-27%
II B	34	5-15%	10-29%	8-23%	7-21%
III	20	1-5%	6-30%	4-20%	5-25%
IVA	15	4-27%	7-47%	0	3-20%

Scanned with OKEN Scanner

Ganglionii limfatici pelvini şi paraaortici au fost analizaţi în 52 de cazuri. Într-un singur caz (6%) s-a constatat prezenţa metastazelor limfoganglionare în stadiul I, faţă de 8 (26%) pentru stadiul II.

Intervenţia chirurgicală a constat în: vaginectomie parţială – 6 cazuri, colpohisterectomie – 25 de cazuri şi exenteraţie pelvină – 21 cazuri. După o monitorizare de 5,4 ani pentru stadiul I şi 3,2 ani pentru stadiul II s-au constatat pentru cele 2 loturi următoarele rezultate:

Lot 1 – chirurgie: control local 89% – st. I; 91% – st. II;

Lot 2 – radiochirurgie: control local 95% – st. I; 93% – st. II.

Rata supravieţuirii pe intervalele menţionate a fost practic similară.

Leung şi Saxton au urmărit 103 paciente tratate prin brahiterapie, iradiere externă sau prin asocierea lor. Dozele au variat între 30-70 Gy (înainte de 1985) şi 50-63 Gy (după 1985). Pentru intervalele de timp în care boala nu se manifestă rata supravieţuirii este de 60%. Rezultatele obţinute după 1985 au fost superioare (61%) faţă de perioada anterioară (33%). Incidenţa diseminărilor la distanţă a fost de 21%. Rata supravieţuirii pentru întregul lot a fost de 58% la 5 ani şi 42% la 10 ani, cu rezultate mai bune în cazul asocierii brahiterapie – iradiere externă.

Monitorizând un lot de 434 de bolnave, tratate prin brahiterapie (60-90 Gy/volum tumoral, 30 Gy/vagin) şi iradiere externă (56 Gy/pelvis – pentru stadiile avansate), Varva şi Kucera au constatat o rată a supravieţuirii la 5 ani, pentru bolnavele cu neoplasm vaginal localizat în treimea superioară, de 60%, faţă de numai 37% pentru localizările inferioare sau pentru cele care au afectat vaginul în totalitate.

Din punct de vedere al ratei supravieţuirii, informaţiile oferite de diferiţi autori au fost cuprinse în următorul tabel.

		Stadiu şi supravieţuire				
Autor	**Număr de cazuri**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**Total**
Prempree (1982)	80	78%	57%	39%	0%	8%
Nori (1982)	36	71%	66%	33%	0%	42%
Perez (1982)	105	81%	42%	30%	9%	50%
Benedet (1983)	75	71%	50%	15%	0%	45%
Puthawala (1983)	27	100%	75%	22%	0%	56%
Reuben (1985)	68	79%	52%	54%	0%	49%
Gallup (1987)	28	100%	50%	0%	25%	42,8%
Eddy (1991)	84	70%	45%	35%	28%	50%
Stock (1995)	100	67%	53%	0%	15%	48%
Urbanski (1996)	125	72,7%	54%	22,5%	0%	48%

Lee şi colab. au urmărit importanţa duratei tratamentului într-un studiu pe 65 de cazuri de cancer vaginal tratate prin iradiere. Rata supravieţuirii la 5 ani a fost de 100% în stadiul 0, 94% în st. I, 80% în st. II A, 39% în st. II B, 29% în st. III şi de 26% în st. IV A, dacă tratamentul radiologic s-a efectuat în maximum 9 săptămâni. Rata controlului local a fost în această situaţie de 97% (faţă de numai 54%, atunci când durata iradierii a depăşit 9 săptămâni). Morbiditatea specifică a fost de 12% pentru doze totale mai mici de 80 Gy şi de 25% atunci când s-a depăşit această cifră.

Scanned with OKEN Scanner

Interesant este și studiul publicat de Perez și colab., ce a fost realizat pe 56 de cazuri de cancer vaginal diagnosticat la mai mult de 5 ani după un neoplasm cervical sau endometrial. Tratamentul bolii anterioare a fost radiologic, chirurgical sau asociat.

Rezultatele prezentate în tabelul alăturat au permis autorilor susținerea ideii că prognosticul în aceste cazuri este practic similar celui din cancerul vaginal primitiv, fără tratamente oncologice anterioare.

Există mai puține date cu privire la rezultatele obținute în adenocarcinoamele cu celule clare.

Stadiu	Nr. de cazuri	Recidive locale	Recidive locale + metastaze	Metastaze la distanță	Supraviețuire la 5 ani
0	8	12%	-	-	88%
I	15	13%	13%	-	76%
II A	13	15%	31%	15%	49%
II B	7	29%	29%	29%	14%
III	3	-	33%	33%	33%
IV A	3	33%	33%	-	33%

Rezultate interesante au raportat Hanselaar și Van Noisen, datele fiind ilustrate în tabelul următor.

Stadiu	Supraviețuire la 5 ani	Supraviețuire la 10 ani
I	91%	85%
II A	80%	67%
II B	56%	47%
III	37%	25%
IV	0%	0%

Senekijan și colab. au raportat o rată de supraviețuire la 5 ani de 92% în cazul adenocarcinoamelor cu celule clare tratate chirurgical (vaginectomie, excizie) sau radiochirurgical. S-a constat că intervențiile chirurgicale conservatoare au fost grevate de o rată a recidivelor locale de 45%, față de numai 13% în cazul colpectomiilor și colpohisterectomiilor. În cazul asocierii iradierii, rata recidivelor a fost de 27%. În general, recidivele au fost mai numeroase în cazul tumorilor ce au depășit 2 cm sau cu o invazie în profunzime mai mare de 3 mm. Același autor a comparat beneficiul terapeutic obținut prin chirurgie radicală, radioterapie și radiochirurgie la bolnave în stadiul II; rezultatele au fost asemănătoare pentru toate cele 3 loturi.

Dintre tumorile nonepiteliale, melanomul malign se evidențiază prin prognosticul său sumbru, rata supraviețuirii la 5 ani nedepășind de obicei 10%. Doar într-un studiu publicat de Rogo și colab. se consemnează o rată a supraviețuirii la 10 ani de 36%, dar 50% dintre bolnave aveau boala în stadiul I. Într-o analiză retrospectivă pe 129 de cazuri, Reid și colab. au constatat evoluția bolii sub tratament în 19% dintre cazuri, recidive locale în 40% și diseminări la distanță în 35% dintre cazuri. Diferitele protocoale terapeutice – chirurgie conservatoare, chirurgie radicală, radioterapie – au condus la rezultate comparabile.

În cazul sarcoamelor, din cauza raritații lor, studiile publicate în literatură sunt puține. Peters și colab. au raportat o rată a supraviețuirii la 5 ani de 36% pentru leiomiosarcoame (9 cazuri) și 17% pentru tumori mulleriene mixte (7 cazuri). Rabdomiosarcoamele au fost studiate mai mult,

Scanned with OKEN Scanner

încercându-se diferite protocoale terapeutice. În prezent, se consideră că asocierea chirurgie – radioterapie – chimioterapie citostatică este cea mai eficientă, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 76% după Kilman sau chiar 88% (Flamant și colab.).

Efecte secundare ale tratamentului

Principalele efecte secundare ce survin post-terapeutic în cancerul vaginal sunt legate de iradiere, în special de brahiterapie.

Este cunoscută radiorezistența mucoasei vaginale – apreciată de Hintz la 100 Gy pentru vaginul inferior și 140 Gy pentru jumătatea superioară – ce permite utilizarea unor doze înalte de brahiterapie, asociată în stadiile avansate cu iradiere externă.

În aceste condiții pot apărea rectite, obstrucții ale intestinului subțire, fistule rectovaginale sau vezicovaginale, cistite sau stricturi uretrale. După Chyle, incidența efectelor secundare tardive severe este de 3-4% rectite sau ulcerații rectale, 2% obstrucții ale intestinului subțire, fistule rectovaginale și vezicovaginale în 1-2% dintre cazuri. În general, în stadiile incipiente complicațiile survin mai rar.

BIBLIOGRAFIE

1. Burger MPM et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. Gynecol. Oncol 1995.

2. Bornstein J, Kaufman RH, Adam E. Human papillomavirus assciated with vaginal intraepitelial neoplasia. Obstet. Gynecol 1987.

3. Boronow RC, Hickman BT, Reagan MT. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvovaginal cancer. Am. J. Clin. Oncol 1987.

4. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina. Outcome and prognostic factors. Int. J. Rad. Oncol 1996.

5. Delclos L. Gynecologic Cancers: Pelvic examination and treatment planning 1984.

6. Hanselaar AGJ, Van Leusen DM. De Vilde PC. Clear Cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. Cancer 1991.

7. Herbst AL, Anderson D. The effects in human of diethylstibbestrol use during pregnancy. 1988.

8. Herbst AL, Green TN. Primary carcinoma of the vagina. Am. J. Obstet. Gynecol 1980.

9. Leminen AR, Forss M, Lehtovirta P. Therapeutic and prognostic considerations in primary carcinoma of the vagina. Acta Obstet. Gynecol. Scand 1995.

10. Manetta A, Gutrecht EL, Berman ML. Primary invasive carcinoma of the vagina. Obstet. Gynecol 1990.

11. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology 1998.

12. Prempree T, Anormarn R. Radiation treatment of primary carcinoma of the vagina: Patterns of failure after definite therapy. Acta. Radiol. Oncol 1985.

13. Reddy S, Lee MS, Graham JE. Radiation therapy in primary carcinoma of the vagina. Gynecol. Oncol 1987.

14. Reinecke L, Thornley AL. Case report: radiotherapy: An effective treatment for vaginal verrucaus carcinoma (Review) 1993.

15. Rubin SC, Young J, Mikuta JJ. Squamous carcinoma of the vagina. Treatment, complication and long-term follow-up. Gynecol. Oncol 1985.

16. Senekjion EK, Frey KW, Herbst AL. Pelvic exenteration in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. Gynecol. Oncol 1989.

17. Stock RG, Chen AS, Seski J. A 50 year experience in the management of primary carcinoma of the vagina. Analysis of prognostic factors and treatment modalities. Gynecol. Oncol 1995.

18. Stock RG, Mychalczak B, Armstrong JG. The importance of brachyterpy technique in the management of the primary carcinoma of the vagina. Int. J. Radiat. Oncol 1992.

19. Von Nostrand KM et al. Primary vaginal melanoma; improved survival with radical pelvic surgery. Gynecol. Oncol 1994.

Scanned with OKEN Scanner

III
CANCERUL DE COL UTERIN

FLOREA I., LIȘCU B.

EPIDEMIOLOGIE

Carcinoamele colului uterin reprezintă, ca frecvență, cea de-a patra localizare malignă la femei (după neoplasmele de sân, colorectal și endometru).

Numeroase studii epidemiologice au stabilit legături între neoplasmul de col uterin și factori sociali interdependenți. Astfel, viața sexuală a femeii constituie un factor de risc demonstrat – debutul precoce al acesteia, partenerii multipli și sarcinile multiple reprezintă tot atâția factori ce cresc probabilitatea apariției carcinomului *in situ* sau a carcinomului invaziv al colului uterin. În schimb, la călugărițe sau nulipare se constată o incidență semnificativ mai mică. Un alt factor de risc socioeconomic citat în literatură este și viața sexuală a partenerului. În cazul în care aceasta include numeroase partenere, probabilitatea ca soția să dezvolte un neoplasm de col uterin este sporită.

Unele studii sugerează rolul carcinogenic jucat de tabagism. Astfel, s-a constatat că fumătoarele prezintă mai frecvent modificări ADN la nivelul epiteliului cervical, în acest fel având un risc mai mare de apariție a bolii.

Un rol favorizant se pare că au și carențele vitaminice, în special de vitamina A; derivați ai acesteia modulează creșterea celulelor epiteliale normale, inhibând proliferarea și permițând diferențierea și maturarea acestora. Într-un studiu efectuat de Meyskens, pacientele cu CIN II și CIN III tratate cu acid transretinoic au prezentat o regresie histologică completă în 43% dintre cazuri, față de 27% dintre cazuri în lotul martor (tratament placebo).

În ciuda interesului stârnit de incidența mică a carcinomului de col uterin la evreice și legat de circumcizia partenerilor nu s-a putut stabili o legătură clară între acestea.

În timp, numeroase studii au avut în vedere diferite substanțe despre care se presupune că au un rol carcinogenic: sperma, smegma, spirochete, tricomonas, fungi, fără a se confirma rolul inițiator sau promotor al acestora.

În schimb, expunerea prenatală la dietilstilbestrol se asociază relativ frecvent (1/1000) cu apariția neoplasmului de col uterin sau vagin (adenocarcinoame cu celule clare) ce debutează la vârste mai mici de 30 de ani.

La femeile cu această boală s-a identificat frecvent prezența virusului herpes simplex II, dar și un titru înalt al anticorpilor corespunzători, fără a se putea stabili o relație de cauzalitate.

De la mijlocul decadei 70-80 au apărut numeroase informații legate de rolul carcinogenic al papilovirusului uman. Dintre cele 70 de tipuri ale acestui virus, aproximativ 20 intervin fie în apariția unor leziuni benigne – condilomul, fie în apariția unor leziuni maligne, cu agresivitate diferită – CIN, carcinom.

Dezvoltarea tehnicilor de identificare a papilovirusurilor (imunoperoxidaze) a demonstrat prezența acestora în 85% dintre cazurile de carcinom cervical.

Scanned with OKEN Scanner

Tip 6 a-f	Leziune condilom CIN I, II, III
11. a, b	Condilom CIN I, II, III
16	Condilom CIN I, II, III
18	Carcinom
30, 31	CIN
33, 35, 39	CIN, Carcinom
42, 43, 44, 56	CIN
45, 51, 52, 58	Carcinom

Studiile efectuate au arătat că tipurile virale ce determină leziuni benigne (11,16) pot fi identificate la nivel episomal, în timp ce tipurile cu rol carcinogenic se integrează în genom.

Incidența mare a infecției cu papilovirusuri (între 65-80%) constatată la întreaga populație feminină a exclus utilizarea acesteia ca element de screening în depistarea precoce a cancerului de col uterin.

Unele studii recente susțin și probabilitatea unui rol carcinogenic la nivelul colului uterin al virusului imunodeficienței umane. Acestea indică o rată înaltă a CIN al bolnavelor, propunând un control periodic (test Babeș-Papanicolau) al tuturor femeilor seropozitive.

ISTORIE NATURALĂ ȘI CĂI DE DISEMINARE

Carcinomul epidermoid al colului uterin își are originea la nivelul joncțiunii exo-endocervicale (zona de tranziție). Leziunea este frecvent asociată cu cervicita cronică, displazia severă și carcinomul *in situ*, cu o evoluție între 10-20 de ani.

În general carcinomul *in situ* precede carcinomul invaziv cu 10-15 ani. Totuși, există excepții și, în ultimele două decenii, s-a constatat o progresie mai rapidă către boala invazivă. Peterson a raportat că o treime din 127 de paciente cu carcinom *in situ* aflate în observație au dezvoltat carcinom invaziv în aproximativ 9 ani; Masterson a observat această evoluție în numai 5 ani în 28% dintre cazurile cu carcinom *in situ* aflate sub observație.

Un studiu făcut pe ultimii 40 de ani a relevat că leziunile avansate (CIN III) au o tendință mai importantă la persistență și/sau evoluție decât CIN I. Se apreciază că, deși CIN III poate regresa spontan, în 15% dintre cazuri aceste leziuni evoluează către carcinom invaziv, în timp ce proporția este de numai 1% în cazul CIN I. Se pare că CIN II are caractere evolutive asemănătoare CIN III.

În ultimii ani s-a constatat diagnosticarea CIN la vârste tot mai mici. Astfel, vârsta medie de apariție a carcinomului *in situ* a scăzut de la 40 la 28 de ani. Acesta poate fi și rezultatul unui screening aplicat femeilor mai tinere, în raport cu studiile anterioare.

În acest sens menționăm că 30% dintre cele 800 de paciente diagnosticate cu CIN la Duke University Medical Center aveau vârste cuprinse între 15-20 de ani.

Este de remarcat că aproximativ 25% dintre paciente au fost diagnosticate în primii 5 ani de activitate sexuală.

Datele oferite de mai multe studii au permis estimarea timpului necesar tranziției către CIN:

de la	până la	număr de ani
Normal	CIN I	1,6 ani
Normal	CIN II	2,2 ani
Normal	CIN III	4,5 ani

O dată cu depășirea stadiului *in situ*, procesul malign trece de membrana bazală a epiteliului și invadează stroma. Atunci când invazia nu depășește 3 mm (carcinom microinvaziv), posibilitatea metastazelor limfoganglionare este de 1%.

Pe măsură ce tumoarea progresează și incidența metastazelor limfoganglionare este mai mare. Astfel, în stadiul 1 A 2 (FIGO) – tumoare nedecelabilă macroscopic, dar depășind 5 mm în profunzime

Scanned with OKEN Scanner

şi 7 mm în suprafaţă – probabilitatea determinărilor secundare ganglionare este de 5-8%.

Creşterea leziunii neoplazice poate îmbrăca forme diferite: ulceraţii superficiale, tumori exocervicale exofitice sau infiltrative exo-endocervicale. Extensia locală se poate face către fundurile de sac vaginale, ţesuturile paracervicale şi parametriale, eventual în faze avansate cu afectarea rectului sau a vezicii urinare.

Corelaţia între creşterea locală tumorală şi extensia paracervicală a fost studiată de Landoni la 230 de paciente operate (limfadenocolpohisterectomie), constatându-se o extensie relativ egală în toate direcţiile:

– invazia parametrului anterior (ligamentul vezicocervical) – 23%;

– invazia parametrului posterior (ligamentul uterosacrat şi septul rectovaginal) – 15%;

– invazia parametrelor laterale – 28% dreapta, 34% stânga.

Extensia paracervicală este influenţată de profunzimea invaziei stromale, mărimea tumorii, invazia limfatică şi incidenţa metastazelor limfoganglionare.

Cunoaşterea căilor de diseminare este esenţială în stabilirea conduitei terapeutice – chirurgicale şi radiologice.

Extensia către segmentul uterin inferior şi cavitatea endometrială a fost depistată în 10%, respectiv 30% dintre cazuri. În această ultimă situaţie se constată scăderea şanselor de supravieţuire şi creşterea procentului metastazelor la distanţă, fapt confirmat de Mitani şi Perez.

Dimensiunile formaţiunii tumorale nu constituie întotdeauna un factor predictiv în ceea ce priveşte diseminarea limfatică şi hematogenă.

Reţeaua limfatică a colului uterin este mai bine reprezentată în stratul muscular, invazia acestuia fiind corelată cu o probabilitate mai mare de diseminare. Astfel, s-a putut constata prezenţa metastazelor ganglionare regionale şi uneori chiar invazia vezicii urinare sau a rectului, chiar în cazul unor tumori primare de dimensiuni relativ reduse. Căile de diseminare limfatică sunt:

• staţia I

– ganglioni parametriali;

– ganglioni paracervicali sau ureterali, situaţi la încrucişarea arterei uterine cu ureterul;

– ganglioni obturatori, ce însoţesc vasele şi nervii obturatori;

– ganglioni hipogastrici, aflaţi pe traiectul venei hipogastrice;

– ganglioni iliaci externi;

– ganglioni sacraţi, incluşi de unii autori în staţia II.

• staţia II

– ganglioni iliaci comuni;

– ganglioni inghinali;

– ganglioni periaortici.

Diseminarea limfatică se poate face către ganglionii staţiei I şi/sau II. Un studiu efectuat de Graham şi Sotto pe 91 de cazuri a permis o evaluare orientativă a afectării diferitelor grupuri ganglionare.

Limfoganglioni	Dreapta	Stânga	Total	%
Paracervical	3	3	3	2
Obturator	34	31	65	20
Iliac extern medial	50	53	103	31
Iliac extern anterior	15	17	32	10
Iliac extern lateral	10	9	19	6
Hipogastric	15	9	24	7
Iliac comun	28	18	46	14
Total al staţiilor ganglionare implicate	169	157	323	
Număr total de cazuri			91	

Scanned with OKEN Scanner

Ginardi a studiat 359 de cazuri (histerectomii totale, 132 – I B, 8 – IIA, 219 – II B), cu următoarele rezultate:

– 78% invazie a ganglionilor parametriali
– 11,4% în stadiul I B;
– 21,5% în stadiul II B;
– 44,4% ganglioni parametriali mediali;
– 38% ganglioni parametriali laterali
– 17,5% ambii;
– 26% ganglioni iliaci pozitivi, dar ganglioni parametriali negativi;
– 81% din pacientele cu ganglioni parametriali pozitivi aveau metastaze limfoganglionare pelvine.

Metastaze la distanță

Localizare	Nr. de bolnavi cu metastaze	%
Plămân	69	21
Ganglioni paraaortici	37	11
Cavitate abdominală	26	8
Ganglioni supraclaviculari	21	7
Coloană	21	7
Tract gastrointestinal	14	4
Ficat	13	4
Ganglioni inghinali	10	3
Alte localizări	111	35

STADIALIZARE

Primul sistem de stadializare a cancerului de col uterin a fost inițiat în 1929 și de atunci a fost mult îmbunătățit.

În prezent, stadializarea acceptată de Federația Internațională a Ginecologilor și Oncologilor (cu modificările din 1995) se prezintă astfel:

TNM (AJC)
Tumoarea primară T

FIGO

Tx	Tumoarea primară nu poate fi depistată
To	Fără semne de tumoare primară
Tis	Carcinom *in situ*
T1	I Carcinom cervical limitat la uter (extensia către corpul uterin nu este luată în considerare)
T1a	IA Carcinom invaziv preclinic, depistat microscopic
T1a1	IA1 Invazie stromală minimă (microscopică)
T1a2	IA2 Carcinom invaziv ce nu depășește 5 mm în profunzime sau 7 mm în suprafață
T1b	IB Leziune decelabilă clinic, limitată la colul uterin sau leziuni preclinice mai mari decât IA
	IB1 Leziuni clinice sub 4 cm

Scanned with OKEN Scanner

	IB2 Leziuni clinice mai mari de 4 cm
T2	II Carcinom cervical ce depăşeşte uterul fără invazia bazinului sau treimii inferioare a vaginului
T2a	IIA Tumoare fără invazia parametrelor
T2b	IIB Tumoare a colului uterin cu invazia parametrelor
T3	III Carcinom cervical ce invadează bazinul şi/sau treimea inferioară a vaginului şi/sau cauzând hidronefroză
T3a	IIIA Tumoare extinsă la treimea inferioară a vaginului, fără invazia bazinului
T3b	IIIB Tumoare extinsă la bazin şi/sau cauzând hidronefroză
T4	IVA Tumoarea invadează vezica urinară sau rectul şi/sau este extinsă dincolo de pelvis

Limfoganglioni regionali N
(Ganglioni paracervicali parametrali hipogastric/ obturatori, iliaci comuni, interni şi externi, presacraţi şi sacraţi)
N x – ganglionii limfatici nu pot fi depistaţi;
N o – absenţa metastazelor ganglionare;
N 1 – metastaze limfoganglionare prezente.

Metastaze la distanţă M
M x – metastaze la distanţă nu pot fi depistate;
M o – metastaze la distanţă absente;
M1/IVB – metastaze la distanţă prezente.

O serie de ginecologi consideră evaluarea preterapeutică incompletă în lipsa unei laparatomii exploratorii.

Singurul argument real în favoarea acestei atitudini este evaluarea corectă a situaţiei ganglionilor periaortici. Există o serie de date ce relevă o anumită neconcordanţă între stadiul clinic şi invazia neoplazică a acestor limfoganglioni. De exemplu, un studiu iniţiat în SUA a relevat metastaze limfoganglionare periaortice la 32,8% dintre bolnavele în stadiul II şi la 31,1% dintre cele în stadiul III de boală.

Din experienţa clinicii noastre putem afirma că mai puţin de 18% dintre pacientele diagnosticate ca fiind stadiul II au prezentat intraoperator, după iradiere, invazia ganglionilor limfatici periaortici. Această atitudine preterapeutică ce include laparotomia nu şi-a găsit actualmente susţinători, tocmai din cauza întârzierii în aplicarea tratamentului adecvat.

DIAGNOSTIC

Simptomatologia de debut a cancerului de col uterin este dominată de durere, provocată în special de actul sexual. Ulterior, acesteia i se asociază metroragia sau, mai rar, menoragia.

Deseori, la primul consult ginecologic pacienta prezintă secreţie vaginală cu caracter seros, serosangvinolent sau chiar purulent, aceasta asociindu-se leziunilor avansate, necrozate.

Durerea, la nivel pelvin sau hipogastru, este dată de componenta inflamatorie sau de necroza formaţiunii tumorale. Uneori bolnava prezintă dureri lombosacrate din cauza ureterohidronefrozei sau metastazelor în ganglionii limfatici periaortici. Ocazional, afectarea limfoganglionilor periaortici înalţi este însoţită de dureri în epigastru.

Tabloul clinic poate fi completat, în stadii avansate, de anemie secundară metroragiilor

Scanned with OKEN Scanner

repetate și simptomatologiei urinare și rectale, în cazul invaziei neoplazice a acestor organe.

Examenul citologic

Carcinomul intraepitelial sau cel invaziv precoce pot fi depistate, înainte de a deveni simptomatice, prin teste citologice. Testul fiabil rămâne cel pus la punct de Babeș și dezvoltat de Papanicolau. Utilitatea acestuia în screeningul cancerului cervicouterin este susținută și de rapoartele Societății Americane de Cancer care recomandă ca toate femeile, care sunt sau au fost active sexual, să fie supuse unui examen citologic și ginecologic anual.

Eventual, după minimum două astfel de examinări anuale, controlul se poate face mai rar, la recomandarea medicului ginecolog.

Testele citologice trebuie să înceapă încă de la vârsta de 18 ani, mai ales în cazul femeilor cu parteneri multipli și vor fi continuate și la vârste avansate.

S-a estimat că screeningul prin citologie a redus în SUA riscul de a muri prin cancer de col uterin de la 4/1000 la aproximativ 5/10.000. Aceste cifre demonstrează rolul examenului citologic și ginecologic anual în diagnosticul precoce, fapt ce trebuie luat în considerație și de femeile și medicii din țara noastră.

În timp, terminologia ce definește rezultatele examenului citologic a suferit numeroase modificări, conducând uneori la confuzii (vezi tabelul).

Considerăm astfel necesară prezentarea comparativă a celor mai folosite nomenclaturi.

Sistemul Bethesda pare a fi cel mai complet, el introducând și doi termeni noi: SIL minor asociat infecției cu virus Papova și SIL avansat, corespunzător distaziei moderate sau avansate.

Corelația dintre diagnosticul citologic și cel anatomopatologic este de peste 90%.

Examenul Babeș-Papanicolau

Este util și în evaluarea bolnavelor după tratament radiologic. Se va ține însă cont de modificările epiteliale apărute postradioterapie. Un examen citologic normal apărut la 4/12 luni de la iradiere este asociat cu un prognostic favorabil în stadiile I și II de neoplasm al colului uterin, fără a avea aceeași semnificație pentru stadiile III și IV.

Prezența celulelor tumorale maligne pe examen citologic în primele 3-4 luni de la iradiere nu este considerată a fi un factor major în aprecierea prognosticului.

Displazia/c3	c3	Bethesda
Normal	Normal	În linii normale
Atipii benigne	Atipii inflamatorii	Modificări celulare benigne – inflamatorii, atrofice, postradice
Celule atipice	Atipii epiteliale	Atipii epiteliale cu semnificație nedeterminată (ASCUS)
Displazie ușoară	CIN I	Leziuni intraepiteliale minore (SIL) CIN I
Displazie moderată	CIN II	SIL avansat CIN II
Displazie severă	CIN III	SIL avansat CIN II
Carcinom *in situ* (CIS)	-	CIN III
Adenocarcinom		Atipii ale celulelor glandulare

Scanned with OKEN Scanner

Colposcopia

Colposcopia este o metodă ce permite vizualizarea directă a colului uterin şi în primul rând a joncţiunii scuamocolumnare, origine a imensei majorităţi a neoplasmelor cervicale.

Tehnica este obligatorie în oricare protocol diagnostic având însă un rol deosebit în cazul CIN I, în care poate orienta atitudinea terapeutică:

– către o decizie conservativă (în special la femei tinere ce doresc păstrarea capacităţii de reproducţie);

– către o conizaţie cu intenţie diagnostică şi/sau terapeutică;

– către o intervenţie chirurgicală radicală.

Menţionăm că decizia conservativă implică un risc asumat important, putând fi luată numai de colposcopişti cu multă experienţă, în colaborare cu un anatomopatolog.

De asemenea, colposcopia este cea care direcţionează şi supraveghează chiuretajul seriat, efectuat în scop diagnostic.

Elementele atipice descoperite prin colposcopie au fost grupate astfel:

• zona de transformare (joncţiune) atipică
– keratoză;
– epitelii albe;
– zonă punctată;
– mozaicism;
– vascularizaţie atipică;
• suspiciune de carcinom franc invaziv;
• rezultate neconcludente.

Dintre beneficiile colposcopiei amintim:

– permite evaluarea exocervixului şi a endocervixului adiacent zonei de transformare;

– permite vizualizarea, mărind de până la 18 ori teritoriul respectiv şi vascularizaţia locale;

– direcţionează biopsia.

Tehnici radiologice (imagistice)

Limfangiografia este un exemplu important în cadrul evaluării preterapeutice a bolnavei cu cancer de col uterin. Aceasta ne oferă informaţii legate de situaţia ganglionilor limfatici locoregionali.

Astfel, atât tehnica de iradiere, cât şi tehnica chirurgicală vor fi adaptate fiecărei situaţii în parte.

Trebuie avut în vedere faptul că nu toţi limfoganglionii invadaţi metastatic apar opaci pe limfoangiogramă, un exemplu în acest sens fiind ganglionii obturatori şi uneori cei hipogastrici.

De asemenea, există situaţii – leziuni metastatice de mici dimensiuni, ce nu afectează structura ganglionară sau dimpotrivă, invazia completă cu obliterarea limfoganglionară – fără exprimare imagistică.

În acest sens, datele din literatură sunt controversate, de la o specificitate de 100% a testului susţinută de De Muylder până la o concordanţă de 70% (Piver şi colab.).

În prezent se evaluează posibilitatea înlocuirii limfoangiografiei cu tomografia computerizată.

Totuşi, dacă în cazul ganglionilor paraortici specificitatea este de 100% şi sensibilitatea de 67%, în cazul ganglionilor limfatici pelvini sensibilitatea este de aproximativ 25%.

La rândul său, ecografia nu poate înlocui limfoangiografia, rezultatele fals negative fiind aproximativ duble.

Tehnica ce foloseşte rezonanţa magnetică nucleară s-a dovedit utilă în aprecierea extensiei extracervicale a formaţiunii tumorale.

Investigaţiile radiologice vizând rectul şi vezica sunt obligatorii în stadializarea preterapeutică, radiografia toracopulmonară fiind şi ea obligatorie.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Tipurile histopatologice întâlnite în neoplasmul colului uterin au fost împărţite astfel:

Tumori epiteliale

a) Carcinoame epidermoide
- a1. Nekeratinizate
- a2. Keratinizate
- a3. Carcinoame cu celule mici

Scanned with OKEN Scanner

b) Adenocarcinoame
- b1. Adenocarcinoame
- b2. Adenoame maligizate
- b3. Adenocarcinoame mucinoase
- b4. Adenocarcinoame papilare
- b5. Adenocarcinoame endometroide
- b6. Adenocarcinoame cu celule clare
- b7. Carcinoame adenoid-chistice

c. Carcinoame adenoscuamoase

d. Carcinoame cu celule stem (glassy)

Tumori ale țesuturilor conjunctive

- Sarcoame endocervicale
- Carcinosarcoame
- Adenosarcoame
- Leiomiosarcoame
- Rabdomiosarcoame
- Tumori ale conductului Gartner (mesonefroame)
- Altele

Tumori metastatice

- Limfoame
- Melanoame
- Carcinoid

În marea majoritate, cancerele colului uterin sunt carcinoamele epidermoide (peste 90%), adenocarcinoamele sunt întâlnite în 7-9% dintre cazuri, restul tipurilor histologice reprezentând doar 1% din total.

Carcinoamele epidermoide sunt împărțite în funcție de gradul de keratinizare, de diferențierea celulară și de mărimea celulei neoplazice. Toate aceste date oferă informații legate de prognostic și de atitudinea terapeutică indicată.

Este de amintit un subtip de carcinom epidermoid bine diferențiat, și anume carcinomul verucos ce are o tendință marcată la recidive locale și un potențial de metastazare redus.

Carcinoamele cu celule mici par a avea origini neuroendocrine, deși doar 30% dintre acestea sunt pozitive la markeri neuroendocrini (serotonină, cromogranină, somatostatin). Invazia vasculară și limfatică este deseori întâlnită, chiar din stadii incipiente (58% în stadiul IB, conform lui Wentz și Reagan).

Adenocarcinoamele provin din epiteliul glandular endocervical sau celulele cilindrice ale mucoasei. Dată fiind tendința de invazie endometrială și metastazare limfoganglionară, uneori este dificil de diferențiat de o tumoare primară a corpului uterin.

Adenomul malignizat este considerat de unii autori doar o formă de adenocarcinom endocervical bine diferențiat.

Carcinoamele adenoid-chistice sunt rare și au multe similitudini histologice cu tumorile de același tip întâlnite la nivelul glandelor salivare sau al bronhiilor.

Carcinoamele adenoscuamoase reprezintă o formă histologică rar întâlnită (sub 2%), dar având un prognostic rezervat. În acest grup există un tip de metaplazie benignă denumită adenoacantom.

Carcinoamele cu celule stem sunt tumori adenoscuamoase slab diferențiate, cu caractere histologice distinctive. De obicei, rata de supraviețuire după tratamentul radiochirurgical este redusă.

FACTORI DE PROGNOSTIC

Volumul tumoral

Dimensiunile formațiunii tumorale reprezintă un factor de prognostic esențial, indicând și atitudinea terapeutică. Aceasta ne oferă informații legate atât de răspunsul la iradiere a tumorii cervicale, cât și asupra probabilității metastazelor limfoganglionare.

Toita și colab. au efectuat un studiu pe 70 de paciente în stadiul II B și III B, corelând volumul tumoral și situația ganglionilor limfatici.

Mărimea tumorii (mm)	Nr. bolnavi	Metastaze ganglionare
< 40	19	4 (21,1%)
40-49	28	10 (38,5%)
50-59	18	10 (55,6%)
> 60	7	6 (85,7%)

Scanned with OKEN Scanner

Se observă că pentru formațiuni tumorale mai mici de 60 mm, diferențele apărute în statusul limfoganglionilor de drenaj sunt importante. În cazul neoplasmelor ce depășesc 60 mm, situația este însă mult mai gravă. Aceste rezultate sunt subliniate și de rata de supraviețuire la 5 ani, fără semne de recidivă, ce se încadrează între 70-85% pentru tumori mai mici de 60 mm și doar de 28,6% când dimensiunile sunt mai mari.

Perez și colab. au raportat la rândul lor o legătură strânsă între dimensiunile tumorii primare și incidența recidivelor pelvine după tratamentul radiologic.

În stadiile IB și IIA, iradierea cu doze totale mari și histerectomia extrafascială au îmbunătățit controlul tumoral local, fără a se înregistra o creștere notabilă a supraviețuirii.

Un studiu retrospectiv efectuat în clinica noastră a arătat că supraviețuirea la 4 ani, fără semne de recidivă locală, a fost de 89% în cazul cancerului de col uterin stadiul I, cu dimensiuni sub 3 cm și doar de 74% când tumoarea depășea această cifră. Toate bolnavele au fost tratate prin iradiere și chirurgie, diferențele între protocoalele terapeutice fiind minime.

Pe lângă dimensiunile formațiunii tumorale, trebuie avută în vedere și profunzimea invaziei, între acestea neexistând o relație proporțională absolută.

În studiul amintit anterior, Perez a urmărit și legătura între volumul tumoral și eșecurile terapeutice. Astfel, se constată că tumorile voluminoase se asociază atât cu procente crescute ale recidivelor locale, cât și cu apariția metastazelor la distanță.

Extensia endometrială reprezintă, de asemenea, un indicator prognostic nefavorabil. Într-un studiu efectuat în Japonia, (419) rata de supraviețuire la 5 ani a bolnavelor fără invazie endometrială a fost de peste 90%, raportat la cele cu endometru invadat neoplazic, al căror procent nu depășește 55%.

Este de menționat că extensia endometrială a neoplasmului s-a asociat frecvent cu invazia vaginală (58,5%), parametrială (87%) și cu metastaze limfoganglionare (52,3%).

Formele histologice

Carcinoamele epidermoide au, în general, prognosticul cel mai bun, cu excepția celor cu celule mici. Adenocarcinoamele au un prognostic mai rezervat, în funcție și de tipul celular și gradul de diferențiere.

Formele histologice rar întâlnite – cum ar fi carcinoamele adenoscuamoase, carcinoamele cu celule stem sau sarcoamele – au o evoluție nefavorabilă, însoțită de metastaze limfoganglionare și organice frecvente.

Valoarea prognostică a gradingului, considerată ca fiind importantă, este astăzi contestată de o serie de autori, cum ar fi Gunderson sau Goellner.

Angiogeneza și permeabilitatea vasculară

Neovascularizația formațiunii tumorale este considerată a fi și factor de prognostic. Se cunoaște că o tumoare bogat vascularizată are o radiosensibilitate crescută. Totuși, asociindu-se cu probabilitatea invaziei vasculare, astfel de cancere au un prognostic mai rezervat. În studiul său, Wiggins nu a găsit o corelare între microvascularizația tumorală și gradul de diferențiere, profunzimea invaziei tumorale și situația limfoganglionilor de drenaj.

Majoritatea autorilor a constatat că tumorile cervicouterine aneuploide au un prognostic mai rezervat decât cele diploide. De asemenea, neoplasmele colului uterin cu o fracție celulară în faza S ce depășește 20% au o evoluție nefavorabilă.

Apoptoza

Formațiunile tumorale având un nivel bazal al apoptozei ce depășește media (2%) au un prognostic mai bun, fapt confirmat și de Wheeler și colab., ce au observat un număr evident mai redus

Scanned with OKEN Scanner

de recidive locale în cazul acestor neoplasme, în raport cu cele cu nivelul apoptozei sub 2%.

Radiosensibilitatea

Efectul radiobiologic este legat în primul rând de oxigenarea celulelor tumorale şi în mai mică măsură de tipul histologic şi gradul de diferenţiere.

Ţinând cont de aceste diferenţe, Kelland şi Steel (279) au sugerat că radiosensibilitatea celulară este un important test predictiv.

În cancerul de col uterin expresia acestor receptori are o mai mică relevanţă decât în alte neoplasme. Totuşi, un nivel crescut al acestora este asociat cu leziuni maligne avansate, reprezentând un factor de prognostic rezervat.

Markeri tumorali

Markerii tumorali sunt rareori folosiţi în monitorizarea evoluţiei intra şi postterapeutice a neoplasmului cervicouterin.

Dintre markerii cu specificitate mai mare amintim antigenul carcinomului epidermoid – niveluri crescute ale acestuia corespund, în general, carcinoamelor exocervicale local avansate.

Ngan şi colab. notează că nivelurile ridicate ale acestui antigen au corespuns unei rate de supravieţuire la 5 ani de aproximativ 5%, faţă de 87% în cazul femeilor cu niveluri normale ale antigenului. Specificitatea asocierii antigen – recurenţă ar fi de 74,7%.

Aceste date nu au fost confirmate de alte studii.

Antigenul carcinoembrionar este întâlnit în titruri crescute la aproximativ o treime dintre bolnavele cu cancer de col uterin.

CA 19,9 şi CA 125 se regăsesc în valori anormale la adenocarcinoamele endocervicale, în 32 şi, respectiv, 21,5% dintre cazuri. Creşterea postterapeutică a acestora se asociază de obicei cu recidive locoregionale. Specificitatea acestor antigene este de 92%, după autorii spanioli Borras şi Molina.

Activitatea celulelor TK specifice virusului Epstein Barr (EBV-KT) a fost analizată în corelare cu neoplasmul cervicouterin. Rezultatele obţinute nu relevă decât o scădere a activităţii celulelor TK în carcinoamele cervicouterine avansate.

Expresia citokeratinei 10, citokeratinei 13 şi involucrinei a fost regăsită în 24, 64 şi 53% dintre pacientele cu neoplasm al colului uterin în stadiile I B şi II A. Acestea nu par a avea o legătură cu statusul limfoganglionar. Totuşi, o scădere a citokeratinei 13 este considerată un factor de prognostic favorabil.

Absenţa proteinei Her-2-Neu se asociază cu afectarea ganglionară, reprezentând un factor de prognostic nefavorabil.

Reducerea expresiei proteinei nm 23 – H 1 este întâlnită în 46% dintre cazuri pentru adenocarcinoame (359) şi 36% pentru epidermoide.

TRATAMENT

Opţiuni terapeutice pentru CIN:
- observaţia;
- excizia locală;
- electrocauterizarea;
- laserterapia;
- coagularea la rece;
- criochirurgia;
- excizia electrochirurgicală;
- conizaţia;
- histerectomia.

1. Expectativa terapeutică şi excizia locală

Constituie atitudini izolate, având puţine indicaţii (leziuni de mici dimensiuni, histologie puţin agresivă). Ele pot fi luate în consideraţie numai de medici cu experienţă şi trebuie să fie bine individualizate, avându-se în vedere şi posibilitatea reală a unei urmăriri corecte a pacientelor.

2. Electrocauterizarea

Această tehnică de tratament, aplicată în special în Australia, este indicată în special în

Scanned with OKEN Scanner

CIN I şi II. În cazurile CIN III rata eşecurilor este de aproximativ 15%, contraindicând formal electrocauterizarea.

Prin aceasta se are în vedere distrugerea zonei de tranziţie, ce prezintă caractere suspecte şi trebuie însoţită de dilataţie şi chiuretaj.

3. Coagularea la rece

Reprezintă o atitudine terapeutică indicată în special la bolnavele gravide, având o rată de succes de peste 90%.

Profunzimea distrucţiei este de 4-5 mm, suficientă chiar şi pentru CIN III, astfel încât, ţinându-se cont şi de alte avantaje (tehnică nedureroasă, efecte secundare neglijabile) tinde să înlocuiască laserterapia.

4. Laserterapia

Considerată a fi tratamentul anilor '80 pentru CIN şi-a pierdut astăzi din susţinători. În timp s-au constatat două dezavantaje în raport cu alte tehnici amintite anterior: procedeul este dureros pentru bolnavă şi necesită o manipulare laborioasă.

Într-un studiu amplu, Parashevadis a constatat eşecuri terapeutice în 6% dintre cazuri, în special în CIN III şi la vârste depăşind 40 de ani.

5. Criochirurgie

Este o tehnică nedureroasă, acceptată uşor de pacientă. Rezultale obţinute sunt destul de controversate, rata recăderilor variind între 1 şi 9%.

6. Excizia electrochirurgicală

Reprezintă cea mai nouă tehnică intrată în uzul curent. Marele avantaj conferit este posibilitatea examinării histologice a ţesutului excizat, realizându-se în acelaşi timp etapa diagnostică şi cea terapeutică.

Dezavantajele acestei tehnici sunt date de tendinţa la hemoragie întâlnită în peste 10% dintre cazuri (în special în prezenţa infecţiilor vaginale) şi de stenozele apărute în 1-2% dintre cazuri. S-a constatat totuşi că fertilitatea nu este influenţată de acest procedeu terapeutic.

Atitudinea terapeutică în cancerul colului uterin este şi astăzi controversată în ceea ce priveşte stadiile I A şi III B. Rolul şi locul radioterapiei în carcinomul *in situ* şi al chirurgiei în stadiul III B stârnesc dispute. Determinante sunt în aceste cazuri o corectă stadializare şi colaborarea interdisciplinară chirurg – radioterapeut – oncolog.

1. Carcinom *in situ*

Tratamentul carcinomului *in situ* este în majoritatea cazurilor chirurgical. Atitudinile diferă de la o simplă electrocauterizare până la histerectomia totală.

Au fost propuse diferite tehnici de abordare, cu avantajele şi dezavantajele de rigoare.

Un factor determinant în luarea unei decizii este vârsta pacientei şi dorinţa sa de a avea copii. În acest caz, se va recurge la crioterapie, laserterapie sau conizaţie. Cazurile vor fi însă judicios selectate, în urma unui bilanţ preterapeutic complet.

Postterapeutic, bolnava va fi reevaluată periodic prin colposcopie şi examen Babeş-Papanicolau.

Histerectomia (cu/fără anexectomie, cu/fără colpectomie) este atitudinea terapeutică indicată în cazul bolnavelor ce au depăşit vârsta fertilităţii.

Iradierea poate fi utilizată în carcinomul *in situ* la bolnavele cu contraindicaţii majore la actul chirurgical, în cazul unei extensii vaginale a leziunii, cât şi vaginal. Eficienţa iradierii (brahiterapie) în aceste cazuri este superioară intervenţiei chirurgicale (100% într-un studiu al Universităţii Washington).

2. Stadiul I A

În definirea carcinomului microinvaziv (stadiul I A) se observă încă o lipsă de concordanţă între diferitele centre şi de aceea criteriile de evaluare vor fi volumul tumoral şi profunzimea invaziei stromale. Pentru a asigura acurateţea diagnosticului este necesară efectuarea unei conizaţii.

Leziunile neoplazice mai mici de 1 mm în profunzime vor fi supuse unei conizaţii simple

Scanned with OKEN Scanner

(cu limită de securitate oncologică). Aceste cazuri vor rămâne într-o strictă supraveghere oncologică (Kolstad).

Carcinomul invaziv precoce (stadiul I a) poate fi tratat fie prin histerectomie totală, fie prin brahiterapie (6500-8000 mgh, 60-75 Gy/pct. A). Dacă profunzimea invaziei stromale nu depăşeşte 3 mm, incidenţa metastazelor limfoganglionare este mai mică de 1%, nefiind obligatorie disecţia ganglionară sau iradierea externă a acestora.

În cazul unei leziuni mai avansate, histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină este atitudinea terapeutică indicată.

3. Stadiile I B şi II A

Alegerea tratamentului optim, între iradierea cu intenţie curativă şi chirurgie, este, în acest caz, un punct de controversă. Preferinţa pentru intervenţia chirurgicală aparţine de obicei femeilor tinere, în dorinţa menţinerii funcţiei ovariene şi a unei complianţe superioare a vaginului. Totuşi, păstrarea funcţiei ovariene a fost observată în doar 50-60% dintre cazuri.

Un alt avantaj constituie corecta evaluare realizată intraoperator atât pelvin, cât şi abdominal.

Atitudinea terapeutică indicată de majoritatea centrelor este însă cea radio-chirurgicală. Radioterapia (brahiterapie şi iradiere externă) se va face preoperator, intervenţia chirurgicală ulterioară fiind radicală.

În ciuda unei regresii mai lente după iradiere, reflectând cinetica celulară specifică, nu s-au constatat diferenţe majore în ceea ce priveşte rata de supravieţuire şi controlul local între adenocarcinoame şi carcinoamele epidermoie. Invazia endocervicală predilectă a adenocarcinoamelor indică asocierea iradierii cu histerectomia conservatoare. Unii autori consideră însă că iradierea, ca unică opţiune terapeutică, poate conduce la rezultate similare (Grisby, Perez).

Neoplasmele endocervicale voluminoase prezintă un risc crescut de recidive (centrale şi pelvine), metastaze limfoganglionare periaortice şi metastaze la distanţă. În aceste cazuri este indicată iradierea externă cu doze mari şi histerectomia extrafascială. Durrance şi Nelson recomandă iradierea preoperatorie agresivă (20 Gy – întreg pelvisul + 30 Gy suplimentare pentru parametre + brahiterapie 50 Gy/pct. A), urmată de histerectomie extrafascială conservatoare. Utilizarea unor doze superioare în iradiere nu pare a îmbunătăţi controlul tumoral sau supravieţuirea.

4. Stadiile II B, III şi IV A

Mulţi autori (Borber, Deckers, Kisolaw) consideră că iradierea este singurul act terapeutic în stadiile II B şi III. Rezultatele obţinute în clinica noastră în stadiile II B (control tumoral aprox. 50% şi supravieţuire ≥ 40% dintre bolnave) ne permite să afirmăm superioritatea asocierii radioterapie-chirurgie (40-50 Gy/pelvis + brahiterapie 15-25 Gy/pct. A + limfadenocolposcohisterectomie). Există şi un procent de cazuri III B în care s-a putut practica intervenţia chirurgicală în condiţii oncologice optime după iradiere.

Bolnavele cu neoplasm al colului uterin în stadiul IV A pot fi tratate prin iradiere externă a întregului pelvis (55-60 Gy), brahiterapie sau exenteraţie pelvină.

Tratamentul citostatic asociat celui radiologic nu a adus o îmbunătăţire majoră a beneficiului terapeutic.

Cei mai folosiţi agenţi au fost cisplatinul, hidroxiureea şi 5-fluorouracilul +/- mitomicin C, ca radiosensibilizatori. Se discută şi rolul chimioterapiei citostatice adjuvante după histerectomia radicală, cu sau fără iradiere asociată, în carcinoamele epidermoide.

5. Carcinomul cu celule mici

Carcinomul cu celule mici al colului uterin reprezintă un tip specific de neoplazie. Ca şi în cazul altor localizări (plămân) se caracterizează printr-o rată de proliferare înaltă şi tendinţă marcată de a ajunge la metastaze limfoganglionare şi diseminări la distanţă. Invazia limfoganglionară este apreciată la 40-67% dintre cazuri, 90% dintre acestea depăşind rapid capsula (Sevin).

Aneuploidia este întâlnită în 95-100% dintre celule, faţă de 30% în cazul carcinoamelor epidermoide (Miller).

Scanned with OKEN Scanner

Bilanțul preterapeutic include obligatoriu investigația pulmonară, cerebrală, osoasă și hepatică pentru depistarea eventualelor metastaze.

Tratamentul acestui tip histologic al neoplasmului de col uterin este similar, ca tehnică, celui amintit în capitolele anterioare. La aceasta se va asocia chimioterapia citostatică (ciclofosfamidă – doxorubicin – vincristin, eventual și etoposid) administrată la 3 sau 4 săptămâni.

Unii autori (Hoskin) indică și iradierea profilactică craniană.

În ciuda acestei terapii agresive, prognosticul carcinomului cu celule mici al colului uterin este mai degrabă comparabil cu localizarea pulmonară a bolii, decât cu un neoplasm de col.

Tratamentul radiologic

Cele două modalități de iradiere folosite în neoplasmul de col uterin sunt iradierea externă cu energii înalte și brahiterapia. Iradierea externă se adresează, în principal, întregului pelvis și parametrelor (incluzând ganglionii iliaci comuni), dar și limfoganglionilor paraortici. Brahiterapia este utilizată în iradierea colului, vaginului și în mai mică măsură, treimii mediale ale parametrelor.

Schemele de iradiere diferă în funcție de centrul oncologic. Astfel, schema propusă de Institutul Mallinkrosdt este următoarea,

		Iradiere externă		Brahi terapie Gy/pct. A	Doza totală pct. A
Stadiul	Extensie tumorală	Pelvis	Parametre		
IA	Extensie tumorală	0	0	70	70 Gy
I B (mic)	Ulcerație superficială; > 2 cm: >/=2 cadrane	0	45	72	72
I B (2-4 cm)	4 cadrane invadate; fără interesare endocervicală	10	40	65-70	75-80
II A-II B	Nu în „formă de butoiaș" *(barrell shaped)*	20	30	65-70	85-90
I B–II A	„Formă de butoiaș"; invazia parametrelor	20	30	70	85-95
II B-III A	Invazia parametrelor	20	40	70	85-95
II B-III B IV	Situații anatomice particulare	40	20	50-55	90-95

Alți autori sugerează doar o linie generală în iradierea externă, ce poate fi modificată în funcție de particularitățile cazului.

Stadiu	Iradiere externă (parametre)	Brahiterapie (pct. A)
I A1	-	-
I A2	20 Gy	70 Gy
I B	40 Gy	50 Gy
II A	40 Gy	50 Gy
II B	40-50 Gy	40-45 Gy
III A	50-50 Gy	15-20 Gy
III B	50-60 Gy	30-40 Gy
IV A	60 Gy	40-50 Gy
IV B	5-10 Gy (puls-terapie)	Paliativ

Scanned with OKEN Scanner

Stadiu	Iradiere externă	Brahiterapie (pct. A)
I A	-	-
I B-II A	40-45 Gy	15-20 Gy
II B	45-50 Gy	20-25 Gy
III A	50 Gy	25-30 Gy
III B	50-55 Gy	20 Gy
IV	60-65 Gy	-

Iradierea utilizată în Clinica de Oncologie-Radiologie Colțea a fost de obicei cea prezentată în tabelul de mai sus.

Iradierea externă se adresează unui volum țintă pelvin (col, uter, vagin, parametre, ganglioni iliaci externi și primitivi) și unui volum țintă lomboaortic.

În cazul iradierii pelvisului se utilizează 4 câmpuri ortogonale.

Limitele câmpurilor anterior/posterior sunt următoarele:

– superior – discul intervertebral L4-L5 sau L3-L4 în stadii avansate;

– inferior – include treimea medie a vaginului (std. I A, I B și II B); marginea inferioară a găurii obturatoare include treimea inferioară a vaginului (introit) – pentru std. II a, III și IV;

– lateral – treimea medie a sprâncenei cotiloide; 2 cm lateral de limitele pelvisului.

Limitele câmpurilor laterale sunt:

– anterior – marginea posterioară a simfizei pubiene;

– posterior – mijlocul vertebrei S2; invazia ligamentelor uterosocrate impune deplasarea acestei limite;

– superior/inferior – limitele vor fi similare celor din câmpurile antero-posterioare.

Volumul lomboaortic este delimitat astfel:

– superior – discul intervertebral T12-L1;

– inferior – corespunde limitei superioare câmpului pelvin;

– laterale – la nivelul extremităților apofizelor transverse lombare (9-10 cm).

Utilizarea fotonilor cu energii înalte (≥ 10 Mev) oferă o serie de avantaje:

– reducerea dozei la piele;

– reducerea dozei eliberate în țesuturile periferice normale (vezică, rect);

– omogenitatea superioară în distribuția dozei.

Folosirea fotonilor cu energii joase (Co 60 sau 4-6 Mev) necesită utilizarea dozelor maxime, eventual printr-o geometrie deosebită (tehnica *coox*, rotatorie), pentru a limita iradierea rectului și a vezicii urinare.

În stabilirea dozei totale se are în vedere scopul acestei iradieri:

– distrugerea leziunilor neoplazice infraclinice (arii ganglionare, iradierea postoperatorie) – 40-50 Gy;

– reducerea volumului tumoral în perspectiva brahiterapiei sau a intervenției chirurgicale 20-40 Gy;

– iradiere externă cu intenție curativă – peste 50 Gy cu suplimentare prin brahiterapie până la 65-70 Gy;

– iradiere paliativă – 30-60 Gy.

În stabilirea dozei totale vom avea în vedere expunerea la nivelul vezicii urinare (60 Gy) și a rectului (50 Gy).

Fracționarea uzuală este de 1,8-2 Gy/ședință, cu 5 ședințe pe săptămână. Ea poate fi redusă în cazul iradierii concomitente a ganglionilor lomboaortici.

Zilnic, se vor iradia ambele câmpuri (anterior-posterior sau anterior/posterior – câmp lateral) pentru o mai bună toleranță.

Iradierea postoperatorie are atât adepți, cât și contestatari. Astfel, Fuller a raportat o creștere a ratei supraviețuirii la 5 ani de la 40% (lot neiradiat) la 60% (iradiere 40 Gy/4 săpt.) în cazul bolnavelor cu neoplasm de col uterin stadiile I B – II A operate.

Scanned with OKEN Scanner

Analize multifactoriale au arătat că metastazele limfoganglionare, infiltrarea microscopică a parametrelor, invazia tumorală a spațiului vascular și tipul histologic reprezintă argumente decisive în iradierea postoperatorie.

În cazul neasigurării limitei de securitate oncologice se preferă brahiterapia (50 Gy/1 cm). Atunci când se constată și invazia limfoganglionară este indicată iradierea externă (50-60 Gy).

Menționăm că rezultatele raportate de alți autori (Morrow, Atkovar) susțin că iradierea postoperatorie, în ciuda asigurării unui mai bun control local, nu ameliorează semnificativ rata supraviețuirii.

Iradierea ganglionilor paraaortici este indicată în cazul evidențierii (radiologice, intraoperatorii) invaziei neoplazice a acestora. Doza totală este de 45 Gy, cu o fracționare de 1,6-1,8 Gy/ședință, 5 ședințe/săptămână. Incidența metastazelor la distanță și a celor paraaortice (în absența recidivei pelvine) este mai redusă (Hare și colab.).

Iradierea paliativă

Tratamentul radiologic paliativ este necesar de obicei în stadiul IV B sau în cazul recidivelor și se adresează durerii pelvine sau sângerării locale.

În cazul sângerărilor vaginale, brahiterapia (55 Gy/pct. A) este adesea suficientă. Atunci când bolnava a fost iradiată anterior, doza prescrisă va fi de 35-40 Gy/pct. A.

Au fost inițiate o serie de tehnici de iradiere cu hiperfracționare, utile în tratamentul paliativ: 10 Gy (doză unică), repetată la 3-6 săptămâni, până la 30 Gy (doza totală) (Meoz și colab.).; 3,7 Gy x 2 ședințe/ zi, două zile consecutiv, repetate la 3-6 săptămâni – maximum de 3 ori (Spanos); uneori se poate asocia brahiterapia 35-40 Gy/pct. A.

Brahiterapia

Brahiterapia este tehnica de iradiere de elecție în stadiile incipiente, utilizarea sa în stadiile II-IV A urmărind suplimentarea dozei administrate prin iradiere externă.

Mai mulți izotopi au fost/sunt folosiți, dintre care cei mai importanți sunt Ra 26, Ir 192, Cs 137, Co 60, Cf 252.

Principalele tipuri de iradiere intracavitară sunt:

– tehnica fracționată de intensitate joasă;
– tehnica continuă de intensitate înaltă;
– tehnica *after loading* cu debit înalt.

Reprezentativă pentru tehnica fracționată de intensitate este metoda Stockohlm. Principalele caracteristici ale acestei metode sunt:

– utilizarea de aplicatori permanent preîncărcați;
– doza este administrată printr-o aplicație intrauterină și una vaginală;
– radioizotopul utilizat este de obicei Ra 226 (are ca avantaj timpul mare de înjumătățire 1600 ani, iar ca dezavantaje emisia de gama și beta și eliberarea prin dezintegrare a radonului).

Există mai multe variante de utilizare a acestei metode:

– încărcarea cu 53-74 mg Ra 226, expunere de 27-30 de ore repetată după 3 săptămâni;
– încărcarea 60-100 Ra 226, expunere 18, 15, 10 ore la interval de 2 săptămâni.

Tehnica continuă, de intensitate joasă, este folosită în special prin metodele Paris și Manchester.

Metoda Paris include o aplicație intrauterină și una vaginală. Izotopul uzual este și în acest caz radiumul. În mod particular, doza este obținută printr-o unică aplicație, ce durează de obicei 120 de ore.

În sistemul Manchester, colpostatul este înlocuit cu un sistem rigid al surselor vaginale, acesta permițând o dozimetrie mai riguroasă.

Alte metode de utilizare a brahiterapiei sunt:

– metoda Creteil – pregătirea aplicației se face prin amprentarea fundurilor de sac vaginale (cu un material plastic); astfel, geometria iradierii este riguroasă și permite cunoașterea dozei, a timpului de iradiere și a volumului tratat chiar înainte de momentul aplicației;
– metoda Saint-Cloud;
– metoda Gustave-Roussy.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnica *after loading* utilizează inițial aplicatori neradioactivi opaci. Vizualizarea acestora se face prin filme radiologice, permițând corectarea poziției și optimizarea distribuției. Ulterior, acești aplicatori se încarcă cu sursele radioactive. Toate acestea facilitează, pe lângă o iradiere mai corectă, și o mai bună protecție a personalului.

Iradierea utilizează o sursă intrauterină și două colpostate, iar izotopul cel mai des utilizat este Cs 137. Sistemul *after loading* poate fi utilizat pentru o iradiere cu debit redus (LDR) sau înalt (HDR).

În cazul brahiterapiei LDR, rata dozei este de 0,6-0,9 Gy/oră la punctul A, în timp ce în cazul HDR este de 2-3 Gy/min. (120-180 Gy/oră).

Brahiterapia HDR, prin eliberarea unei doze de iradiere mare în timp scurt, limitează posibilitățile de reparare a leziunilor radiobiologice subletale la nivelul celulei tumorale. Evident că în acest mod se obține un beneficiu terapeutic superior, însoțit însă de efecte secundare importante la nivelul organelor vecine. Acest risc poate fi redus prin împărțirea dozei totale eliberate în mai multe fracțiuni. De aici au apărut și diferite tehnici de brahiterapie intracavitară HDR.

Prezentăm în continuare câteva protocoale clinice propuse de diferiți autori, observând că există diferențe semnificative și în ceea ce privește tehnica iradierii externe.

Autor	Radioterapie externă	Brahiterapie
Arai și colab. – Japonia	Stadiu I B-II: 45-50 Gy/peretele pelvin; 1.8 Gy fracție; câmpuri AP-PA	4-5 fracțiuni săptămânale Stadiu I B-II A: 5 x 5.8 Gy/pct. A Stadiu II B: 4 x 5.75 Gy/pct. A Stadiu II: 3 x 5 Gy, 4 x 6 Gy
Joslin – Anglia	24 Gy/12 fracțiuni cu protecția liniei mediane; câmpuri AP-PA	4 fracțiuni x 10 Gy/pct. A tandem și ovoide mici, doză la rect 60% din doza totală
Patel – India	35-45 Gy câmpuri AP-PA protecție mediană pentru stadiul I	2-4 fr.x 9 Gy/pct. A tandem și ovoide Manchester, doză la vezică și rect 60% din doza totală
Roman și colab. – Canada	46 Gy – doza totală; tehnica „Box", fără protecția liniei mediane	1-3 fr. x 8-10 Gy/pct. A tandem + ovoide Manchester
Teshima – Japonia	42-56 Gy, 2 Gy/fracție câmpuri AP-PA; protecția liniei mediane	4-6 fr. x 7.5 Gy/pct. A tandem și ovoide sau cilindri

Rezultatele obținute prin debite diferite sunt sensibil egale, cu excepția asigurării controlului local în stadiul I, evident superior prin HDR (Teshima, Shigematsu).

Dozele utilizate în brahiterapie trebuie să țină cont de limitele de toleranță:

- vezică 60 Gy;
- rect 50 Gy;
- funduri de sac vaginale 120-150 Gy;
- endometru 200 Gy.

Doza de referință este calculată la punctul A (2 cm lateral de linia mediană a canalului cervical și 2 cm superior de orificiul extern al colului) – 60-65 Gy și la punctul B (corespunzând peretelui pelvin) – 5-15 Gy. În cazul aplicării brahiterapiei după iradierea externă (stadii avansate, std. I B voluminos) doza va fi adaptată în funcție de cea administrată anterior.

O altă metodă, utilizată pe scară mai restrânsă, este cea a implanturilor interstițiale și este

Scanned with OKEN Scanner

folosită în special în cazurile în care conformația anatomică nu permite o iradiere intracavitară corectă, se realizează prin implantarea (transperineală) a unor ace sau tuburi conținând Ir 192, în completarea iradierii externe.

Tratamentul chirurgical

Histerectomia radicală a fost inițiată în SUA de Joe Meigs (Universitatea Harvard) în 1944, devenind rapid o tehnică standard în multe centre oncologice. Progresul tehnicilor operatorii, al anesteziei, antibioterapiei și balanței electrolitice a redus în mod constant morbiditatea specifică.

Histerectomia radicală este o tehnică ce necesită experiența operatorului, morbiditatea situându-se între 1-5% dintre cazuri.

Procedeul implică îndepărtarea uterului, a treimii superioare a vaginului, ligamentelor uterosacrate și uterovezicale, parametrelor și grupurile ganglionare obturator, hipogastric, iliac și ureteral și, în același timp, se urmărește prezervarea anatomofuncțională a vezicii urinare, ureterelor și rectului. În cazul femeilor tinere și în absența afectării neoplazice a ovarelor, acestea pot fi păstrate, respectându-se limitele de securitate oncologică.

Tehnicile chirurgicale s-au diversificat în timp, fiind adecvate situațiilor particulare întâlnite.

Clasa	Descriere	Indicație
I	Histerectomie extrafascială; incizia ligamentului pubocervical	CIN; invazie stromală minimă
II	Îndepărtarea jumătății mediane a ligamentelor sacrate, cardinale și a treimii superioare a vaginului	Carcinom microinvaziv iradiat
III	Îndepărtarea în totalitate a ligamentelor uterosacrate și cardinale și a treimii superioare a vaginului	Stadiul I B și II A
IV	Îndepărtarea țesutului periureteral, a arterei vezicale superioare și a jumătate din vagin	Recidivă centrală, prezervarea vezicii urinare e posibilă
V	Îndepărtarea ureterului distal și a vezicii	Recidivă locală cu afectarea vezicii și/sau ureterului

Clasificarea a fost realizată de Rutledge în 1974. Aceasta, cu unele modificări, este în vigoare și astăzi, fiind recunoscute următoarele tipuri de intervenții:

– histerectomia abdominală totală (extrafascială – clasa I – ce constă în îndepărtarea uterului și a țesuturilor vecine, dar și a porțiunii superioare a vaginului, iar intervenția la nivelul fasciei pubocervicale, ureterelor și a vezicii este minimă);

– histerectomia radicală modificată – clasa II – îndepărtarea uterului, a vaginului superior și a țesuturilor paracervicale; disecția ureterelor în tunelul paracervical; limfadenectomia este opțională;

– histerectomia abdominală radicală – clasa III – rezecția largă a parametrelor cu disecția ureterelor și mobilizarea vezicii și rectului; rezecția porțiunii superioare (minimum 3 cm) a vaginului; limfadenectomie pelvină bilaterală;

– exenteratia pelvină – histerectomie radicală, cu limfadenectomie, cistectomie și rezecția rectosigmoidului; această tehnică (cu intenție curativă) este rezervată stadiului IV A – metastazele în afara pelvisului (inclusiv ganglionii

Scanned with OKEN Scanner

periaortici), fixarea la peretele pelvin sau obstrucţia ureterală bilaterală contraindică intervenţia chirurgicală.

Disecţia limfoganglionilor periaortici este în prezent controversată, mai mulţi autori (Weiser, Piver, Kademian) raportând o rată similară a metastazelor la distanţă atât în cazul limfadenectomiei, cât şi în absenţa acesteia.

Chimioterapia

Chimioterapia citostatică nu joacă un rol major în tratamentul cancerului de col uterin din câteva motive:

– tratamentul radiochirurgical este de multe ori (în special în stadii precoce) încununat de succes;

– majoritatea eşecurilor terapeutice este reprezentată de recidive pelvine, teritoriu iradiat anterior, astfel încât tumorile sunt hipoxice şi în consecinţă au o chimiosensibilitate redusă; în plus, celulele tumorale iradiate aveau rezistenţă încrucişată la agenţii alchilanţi;

– bolnavele iradiate au o rezervă medulară (hematogenă) limitată, nepermiţând chimioterapia citostatică agresivă;

– uneori recidivele pelvine sunt însoţite de grade diferite de insuficienţă renală, limitând utilizarea chimioterapicelor nefrotoxice sau a celor cu eliminare urinară.

Totuşi, chimioterapia citostatică este utilizată în cazurile carcinoamelor avansate sau recurente. Diferite trialuri au evaluat mai multe clase de agenţi citostatici, cei mai activi dovedindu-se a fi:

Clasa	Agent	Rata de răspuns
Alchilanţi	Clorambucil	22-25%
	Dibromodulcitol	19-24%
	Ifosfamidă	22-23%
Săruri de platină	Carboplatin	14-15%
	Cisplatin	23-24%
Antibiotice	Doxorubicin	15-17%
	Porfiromycin	22%
Antimetabolici	5-Fluorouracil	20-21%
	Metotrexat	18%
Alcaloizi	Vinscristină	18-19%
	Vindesină	24%
Alţi agenţi	Paclitaxel	19%
	Hexametylmelamină	17%

Eficienţa tratamentului citostatic este mai corect evaluată în cazul tumorilor voluminoase *(bulky)* ale colului uterin şi în stadiile avansate ale bolii. Deşi rezultatele nu au fost la înălţimea aşteptărilor, totuşi chimioterapia joacă un rol important în managementul stadiilor avansate (III, IV), al prezenţei metastazelor limfoganglionare paraaortice sau în cazul recidivelor survenite după tratamentul radiochirurgical. Un răspuns cert la chimioterapia citostatică (20-25%)

Scanned with OKEN Scanner

a fost stabilit în cazul cisplatinului și a 5-fluorouracilului.

Cisplatinul pare a fi cel mai activ agent citotoxic în neoplasmele avansate, metastatice sau recurente ale colului uterin. În cazul asocierii sale la tratamentul radiologic s-a constatat o ameliorare a ratei controlului local, cu prețul creșterii toxicității iatrogene (Zak, Drobnik).

Coughlin și Richmoud au sugerat două mecanisme de intervenție a sărurilor de platină:

– formarea radicalilor liberi apăruți în timpul iradierii în celulele oxigenate, dar și hipoxice;

– inhibarea reparării leziunilor subletale.

Cele două mecanisme sunt comune iradierii și activității cisplatinului, potențându-se reciproc.

Unele studii au susținut mărirea dozei de cisplatin (Bonomi) de la 50 la 100 mg/m^2, pentru a crește rata răspunsurilor complete. Totuși, nu s-a constatat o creștere a ratei supraviețuirii sau a intervalului liber. 5-fluoruracilul s-a dovedit a fi un agent eficace în administrare concurentă cu iradierea (radiosenzibilizare) sau la 8 ore după expunere. Mecanismul de acțiune este determinat de inhibiția reparațiilor leziunilor subletale provocate de iradiere (Vietti și colab.).

În cazul administrării ca radiosenzibilizator este eficace doar în bolus (maximum 10 minute înaintea iradierii) sau perfuzie continuă (asociat brahiterapiei).

Până în prezent au fost utilizate, cu beneficii terapeutice reale, și alte chimioterapice:

– hidroxiureea – cu efect radiosensibilizator;

– mytomicin C – ce potențează efectul iradierii, în special la nivelul celulelor hipoxice;

– ifosfamidă – agent alchilant cu o activitate citotoxică semnificativă în 30% dintre cazuri (Omura).

Toxicitatea chimioterapicelor utilizate, în special mielosupresia, a fost monitorizată. S-a constatat că aceasta nu a avut efecte negative asupra desfășurării protocoalelor terapeutice.

Precum se vede, deși gama de chimioterapice a fost largă, rezultatele au fost modeste, fapt ce a condus la necesitatea utilizării mai multor agenți în asociere.

Schemele mai des utilizate au fost:

Cisplatin + Bleomicin +/- Vinblastin
+/- Etoposid
+/- Metotrexat

Cisplatin + Doxorubicin +/- Ciclofosfamidă

Cisplatin + 5-Fluorouracil

În prezent, există o concordanță de păreri conform căreia schema de elecție în cancerul colului uterin avansat sau recurent este ifosfamidă + cisplatin, la care se pot asocia etoposid sau bleomicin.

Menționăm că în cazul carcinoamelor nonscuamoase (reprezentate de adenocarcinoame și tumori adenoscuamoase) rezultatele chimioterapiei citostatice, indiferent de schema utilizată, sunt net inferioare.

Promițătoare par a fi însă trialurile în care tratamentul asociat – radioterapie + hidroxiuree – a fost utilizat în cazul carcinoamelor avansate locoregional.

CARCINOMUL CU CELULE MICI

Carcinomul cu celule mici este un tip histopatologic particular, cu evoluție rapidă, prognostic nefast, dar din fericire rar întâlnit (< 1%). El constituie întotdeauna o provocare pentru anatomopatolog și clinician.

Din punct de vedere histologic, deosebim trei forme:

– carcinoame cu celule mici, bine diferențiate, nekeratinizate;

– carcinoame cu celule;

– carcinoame neuroendocrine.

Aneuploidia este caracteristică, fiind întâlnită în 100% din cazuri.

Agresivitatea particulară a acestei forme histopatologice este dată de rata înaltă de proliferare și de tendința marcată de a disemina la distanță. Astfel, Miller a raportat invazia spațiilor vasculare limfatice în 85-90% dintre cazuri și metastaze limfoganglionare în 45-60% dintre

Scanned with OKEN Scanner

cazuri, de aici, şi importanţa unui bilanţ preterapeutic riguros efectuat.

Tratamentul carcinomului cu celule mici cuprinde polichimioterapia citostatică, radioterapia şi chirurgia.

Tratamentul citostatic se impune a fi agresiv, schemele de elecţie fiind ciclofosfamidă – doxorubicină – vincristină +/- etoposid sau etoposid – cisplatin.

Radioterapia este similară carcinoamelor atât ca volum-ţintă, cât şi ca doze, etalare şi fracţionare.

Intervenţiile chirurgicale sunt indicate doar în stadii incipiente, valoarea lor terapeutică fiind în prezent un subiect de controversă.

Rata supravieţuirii la 5 ani pentru stadiile I-II este de 12-15%, în cazul asocierii chirurgie – radioterapie şi de 25-30% pentru radiochimioterapie.

CARCINOMUL CU CELULE CLARE

Carcinomul cu celule clare este un tip histologic rar întâlnit; totuşi, din statisticile clinicii noastre am observat o creştere sensibilă a incidenţei acestuia.

Particularităţile acestei forme anatomopatologice, asociată de unii autori carcinomului adenoscuamos slab diferenţiat, sunt:

– se întâlneşte de obicei la bolnave tinere;

– are un caracter recidivant pronunţat;

– prognosticul este rezervat, supravieţuirea la 5 ani fiind de 45%;

– atitudinea terapeutică este similară carcinoamelor epidermoide atât ca iradiere, cât şi ca intervenţie chirurgicală.

ADENOCARCINOMUL

Dintre tipurile histopatologice mai puţin frecvente, adenocarcinomul este cel mai întâlnit, deţinând o pondere de 10-15% şi, mai mult, în ultimiii ani se constată o creştere sensibilă a incidenţei adenocarcinomului de col uterin.

Acest tip histologic, având ca origine celulele glandelor endocervicale, se prezintă de obicei ca formaţiuni vegetante, cu tendinţa de invazie a canalului cervical, creând aspectul clinic cvasipatognomonic de col „în butoiaş".

Menţionăm că nu este definită etapa de microinvazie în cazul adenocarcinomului, dat fiind că epiteliul endocervical este lipsit de membrană bazală.

Căile de diseminare la distanţă sunt identice cu cele întâlnite în carcinoamele epidermoide.

Factorii de prognostic în cazul adenocarcinomului sunt stadiul, volumul formaţiunii tumorale şi doza de iradiere. Trebuie să avem în vedere că adenocarcinoamele au o radiosensibilitate mai redusă decât carcinoamele epidermoide, iar acest fapt asociat şi cu caracterul vegetant al acestora conduce la un procent mai redus de sterilizări tumorale, de asemenea trebuie subliniată multicentricitatea întâlnită în cazul adenocarcinoamelor, particularitate ce exclude tehnicile chirurgicale conservative.

Atitudinea terapeutică este practic similară celei adoptate în carcinoame. Radioterapia este în general identică din punct de vedere al tehnicii (volume-ţintă, doze, fracţionare, etalare).

În cazul adenocarcinoamelor cu celule clare, localizate la nivelul colului uterin, atitudinea terapeutică optimă este şi în prezent subiect de controversă. Prezentăm în tabelul de mai jos ghidul terapeutic propus de Wharton şi colab.

Date recente oferite de Registrul pentru Cercetări ale Carcinogenezei Hormonale Transplacentare din SUA susţin că în cazul adenocarcinoamelor cu celule clare în stadiul I, intervenţiile chirurgicale limitate, asociate cu brahiterapia, aduc beneficii terapeutice similare intervenţiilor chirurgicale radicale (rata de supravieţuire la 5 şi respectiv 10 ani de 92% şi 88%).

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul	Chirurgie	Radioterapie
I B	Histerectomie radicală cu limite vaginale negative și limfadenectomie bilaterală	5000 c Gy/pelvis la pacientele cu metastaze limfoganglionare pelvine
II A	Limfadenocolpohisterectomie radicală	5000 c Gy/pelvis la pacientele cu metastaze limfoganglionare pelvine
II B	Exenterație pelvină – în cazul insuccesului radioterapiei	5000 c Gy/pelvis prin asocierea radioterapiei externe cu brahiterapia
III	Exenterație pelvină – în cazul insuccesului radioterapiei	6000 c Gy/pelvis prin asocierea radioterapiei externe cu brahiterapia
IV	Tratament individualizat	

Supraviețuirea la 5 ani

Autor	Stadiul I		Stadiul II A	
	Radioterapie	Radioterapie + Chirurgie	Radioterapie	Radioterapie + Chirurgie
Berek	67,3%	83,4%	39,7%	68,2%
Grigsby	85%	88,9%	5,5%	33,3%
Moberg	79	92	46	67
Rutledge	85,2	83,8	41,9	53,7
Spital Colțea	-	82,3%	-	59,1%

Rezultatele raportate de diferiți autori în stadiile util terapeutice sunt prezentate în tabelul următor.

Controlul local obținut prin monoterapie (iradiere) este evident inferior tratamentului asociat, fiind grevat de persistența leziunilor maligne (de trei ori mai frecvent decât în cazul carcinoamelor epidermoide – după Kjorstad).

Supraviețuirea este hotărâtă în principal de dimesiunile formațiunii tumorale și de gradul de diferențiere celulară.

NEOPLASMUL DE COL UTERIN ȘI SARCINA

Prezența concomitentă a carcinomului de col uterin (*in situ* sau invaziv) și a sarcinii ridică o serie de probleme. Atitudinea în aceste cazuri trebuie să țină cont de mai mulți factori:

– opțiunea bolnavei;
– stadiul bolii;
– trimestrul de sarcină.

Carcinoamele *in situ* sunt de obicei greu de diagnosticat din cauza modificărilor epiteliale

Scanned with OKEN Scanner

asociate sarcinii, ce pot înşela şi ginecologi cu experienţă. În cazul unui astfel de diagnostic, se impune confirmarea prin colposcopie şi orientarea către un tratament conservator; de elecţie este conizaţia, care asigură, în majoritatea cazurilor, succesul terapeutic, dar permite şi păstrarea sarcinii.

Totuşi, unii autori au relatat unele complicaţii:

– 20% sângerări pe cale vaginală (Bontselis);
– 18% avorturi;
– 20% naşteri premature (Mikuta).

În cazul diagnosticării unui carcinom invaziv, atitudinea terapeutică este influenţată de trimestrul de sarcină şi stadiul bolii.

a. În cazul unei sarcini în trimestrul III şi a unui neoplasm în stadiul I se preferă amânarea oricărui tratament oncologic până la naştere. Greer şi colab. au raportat scăderea mortalităţii neonatale de la 30% pentru sarcini de 26-27 de săptămâni, la 27% pentru sarcini de 34-35 de săptămâni. Contrară unor opinii mai vechi, naşterea pe cale naturală nu constituie un factor agravant în evoluţia bolii şi, implicit, în prognosticul acesteia. Unii autori au propus histerectomia totală concomitent cu operaţia cezariană, urmată de iradiere postoperatorie adecvată stadiului bolii (stabilit intraoperator).

b. În situaţia în care stadiul bolii nu permite amânarea tratamentului se recomandă iradiere externă cu 40 Gy/4 săptămâni, dar aceasta conduce la avort spontan sau involuţie fetală intrauterină. În acest ultim caz se recomandă chiuretaj evacuator. Radioterapia externă se completează prin brahiterapie 4000 mgh şi iradierea parametrelor cu 10-20 Gy, urmate la 4-6 săptămâni de intervenţia chirurgicală.

Deşi mulţi ani a fost susţinută ipoteza că graviditatea constituie un factor agravant în evoluţia neoplasmului de col uterin, numeroase studii au dovedit că atât rata controlului local, cât şi a supravieţuirii este practic egală cu cea a femeilor negravide. Chiar dacă atitudinea terapeutică a fost strict chirurgicală, strict radiologică sau asociată, nu s-au constatat diferenţe între cele două loturi.

Menţionăm că atitudinea mai veche de a practica brahiterapie în timpul sarcinii, pentru ca după naştere să se completeze tratamentul oncologic, este astăzi neagreată din cauza marelui potenţial teratogen. Strauss a raportat apariţia microcefaliei în 20% dintre cazuri, determinând şi numeroase cazuri de alopecie, deformaţii faciale, probleme oftalmologice sau anormalităţi cromozomiale.

CARCINOMUL CERVICAL RECURENT

Problema monitorizării postterapeutice a bolnavelor cu neoplasm cervical în scopul depistării precoce şi tratării unei eventuale recidive trebuie privită cu multă atenţie.

Putem afirma că în România această monitorizare este, împreună cu depistarea precoce a bolii, cauza majoră ce contribuie la o rată înaltă a mortalităţii prin cancer de col uterin.

Clinica noastră monitorizează postterapeutic bolnavele după următoarea schemă:

Anul	Examen clinic	Test Babeş-Papanicolau	Examene de laborator
I	– lunar, în primele 6 luni – la 3 luni, în următoarele 6 luni	– la 2 luni, în primele 6 luni	- hemogramă, creatinină, uree la 3 luni - la 3 luni, în următoarele 6 luni
II	la 3-4 luni	la 6 luni	la 6 luni
III-V	la 6 luni	la 6 luni	la 6 luni

Scanned with OKEN Scanner

Examene radiologice şi imagistică:
– ecografie abdominală din 3 în 3 luni;
– radioscopie pulmonară din 3 în 3 luni (în primul an) şi apoi anual;
– tomografie computerizată pelviabdominală la 6, 12 şi 24 de luni;
– alte examinări (urografie, radiografii osoase, scintigrafie), în funcţie de simptomatologie.

Este de menţionat că în cazul apariţiei unei simptomatologii alarmante, bolnavei i se recomandă prezentarea de urgenţă la medicul ce o monitorizează oncologic. Dintre aceste semne şi simptome menţionăm:

– scăderea ponderală (importantă şi inexplicabilă);

– dureri pelvine sau lombare;

– edeme ale membrelor inferioare (bilateral sau, mai frecvent, unilateral);

– sângerare vaginală;

– adenopatie supraclaviculară;

– tuse persistentă, rebelă la tratament, dureri toracice, hemoptizii;

– dureri osoase.

Examenul ginecologic periodic reprezintă, alături de testul Babeş-Papanicolau, argumentul unei supravegheri oncologice eficiente. În acest sens, examenul ginecologic trebuie efectuat de un specialist cu experienţă.

Interpretarea testului Babeş-Papanicolau este destul de dificilă, datorită modificărilor histologice produse de iradiere (distorsiuni produse la nivelul celulelor exfoliate, denumite de unii autori „efect de iradiere"); diagnosticul diferenţial cu recidivă vaginală este greu de făcut, fiind necesară corelarea cu examenul ginecologic. Orice suspiciune impune completarea examinării prin biopsii multiple.

Menţionăm că după Larsau şi Coppeland aproximativ 82% dintre insuccesele terapeutice în cancerul cervical sunt locale (39% la nivelul bontului vaginal şi 43% la nivelul fostelor parametre), doar 18% fiind situate extrapelvin (metastaze la distanţă, limfoganglioni periaortici).

Descoperirea clinică a unei formaţiuni tumorale pelvine (deseori având caracter compresiv la nivelul ureterelor) pune problema diagnosticului diferenţial într-o recidivă tumorală şi fibroză postradică. De obicei, tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară permit stabilirea diagnosticului, uneori fiind nevoie chiar de o laparotomie exploratorie. Doar 5-6% dintre aceste formaţiuni sunt fibroze postiradiere.

Dat fiind că aproximativ 80% dintre recidivele tumorale apar în primii 2 ani de supraveghere postterapeutică, în următorii 3 ani controalele periodice se efectuează mai rar, noi considerând că acestea pot fi bianuale.

Carcinomul recurent al colului uterin reprezintă şi astăzi o entitate clinică descurajantă, cu o rată a supravieţuirii de 9-16% la 1 an. Avem de-a face cu bolnave supuse deja unui tratament relativ agresiv, astfel încât resursele terapeutice sunt limitate.

Exenteraţia pelvină propusă de unii autori nu asigură o creştere semnificativă a ratei supravieţuirii, fiind însoţită de neplăceri majore (colostomie, ureterostomie).

Chimioterapia citostatică are o eficacitate modestă, având în vedere relativa rezistenţă a carcinoamelor spinocelulare la agenţii citotoxici, în special în cazul unui pelvis iradiat. Au fost raportate o serie de tentative în acest sens, dintre care menţionăm:

– asocierea Mitomicin C (10 mg/m2) + Vincristin (5 mg/m2) + Bleomicin (30 U/zi) + Cisplatin (50 mg/m2) propusă de Alberts, cu o rată a răspunsului de 29%;

Scanned with OKEN Scanner

– Sutton a obținut un răspuns complet în 18% dintre cazuri utilizând Ifosfamida (1,2 mg/m^2) + Cisplatin (50 mg/m^2);

– Marrow a propus utilizarea Bleomicinei în perfuzie intraarterială continuă, în timp ce Lifshitz a utilizat în același mod Metotrexat + Vincristin.

Concluzia autorilor a fost că valoarea chemoterapiei intraarteriale locoregionale este limitată.

Efecte secundare

Efectele secundare ale tratamentului radiologic sunt acute și tardive, iar cele acute sunt următoarele:

a. Efecte secundare gastrointestinale ce includ diareea, colici abdominale, tenesme sau, mai rar, rectoragii. Toate sunt rezultatul unui grad de rectită radică acută, tranzitorie. Este de menționat că pacientele cu boală hemoroidală preexistentă dezvoltă această simptomatologie precoce. Tratamentul este simptomatic: loperamid, sulfat de atropină, emoliente (kaolin, pectine), antiinflamatorii (nesteroidiene, cortizon); dieta adecvată (săracă în reziduuri) poate diminua intensitatea simptomatologiei.

b. Manifestările urinare, consecutive unei cistouretrite, sunt disuria, polakiuria, uneori nicturia. Administrarea de antispastice și un regim hidric adecvat (2500 ml/zilnic) ameliorează această simptomatologie. Eventualele infecții urinare supraadăugate trebuie depistate prompt, instituindu-se tratamentul antibiotic adecvat. Radiopielita va fi combătută printr-o igienă riguroasă și aplicarea de tratamente topice.

c. Vaginitele radice pot fi prevenite prin spălături zilnice și prin aplicarea de creme conținând estrogen. Suprainfecția trebuie depistată și tratată (local și general) cât mai rapid. În cazul riscului apariției stenozelor vaginale este indicată folosirea zilnică a dilatatoarelor vaginale.

d. Accidentele survenite în timpul brahiterapiei, cum ar fi stări septice, hipotensiune arterială, tromboza venoasă profundă, infarctul miocardic sau embolismul pulmonar sunt, din fericire, foarte rare. Totuși, ele trebuie avute în vedere și trebuie luate toate măsurile de prevenire.

Cele mai întâlnite efecte secundare tardive (sechelele) sunt:

– stenoze vaginale;
– necroze;
– fistule rectovaginale și vezicovaginale;
– stricturi rectale;
– stricturi ureterale;
– rectite radice.

Pe lângă acestea, mult mai rar se pot întâlni obstrucții ale intestinului subțire, rectite ulcerative, incontinență vezicală, edeme ale membrelor inferioare, tromboflebite, fibroze rectoperitoneale, embolii pulmonare.

În general, sechelele severe (gradul 3) nu depășesc 2-3% dintre cazuri. De aici și necesitatea elaborării unui plan de tratament corect, respectarea judicioasă a acestuia și urmărirea posterapeutică a bolnavelor minimum 5 ani.

Rezultate ale tratamentului

Estimând rezultatele obținute în tratamentul neoplasmului de col uterin s-au făcut, în mod invariabil, și comparații directe între diversele protocoale terapeutice folosite. De obicei, s-au urmărit beneficiile obținute prin tratament chirurgical, iradiere sau prin asocierea acestora. Totuși, utilizarea diferită a unor parametri (tehnici chirurgicale sau radiologice, metode diferite de evaluare, chiar de stadializare) determină o lipsă de uniformitate în aprecierea rezultatelor. De aceea, considerăm utilă prezentarea mai multor studii, pentru o comparație cât mai corectă.

Stadiile I și II A reprezintă domeniul în care chirurgia, radioterapia sau asocierea radiochirurgicală și-au comparat în permanență beneficiile terapeutice. Iată rezultatele diferitelor studii.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul I și II A; tratament radiologic — *Supraviețuire la 5 ani*

Studiu	Stadiu	Supraviețuire la 5 ani
Fletcher	I B	91,5%
Fletcher	I B și II A	83,5%
Perez	I B	87%
Perez	II A	75%
Dickinson	I B	71,6%
Dickinson	I B, II A	60%

Stadiu	Tratament-Radioterapie	Supraviețuire%
I B *(non bulky)*	Radioterapie	88
	RT + chirurgie	86
I B *(bulky)*	Radioterapie	58
	RT + C	67
II A	RT	72
	RT + C	76

Stadiul I și II A; tratament chirurgical (histerectomie radicală cu limfadenectomie)

Studiu	Stadiu	Supraviețuire la 5 ani
Blaikley	I B	65,5%
Blaikley	I B, II A	50,8%
Masterson	I B	87,5
Masterson	I B, II A	82,5
Ketcham	I B	86%
Ketcham	I B, II A	87%

Se poate observa, în ciuda unor diferențe între trialuri, că rezultatele obținute numai prin iradiere sau chirurgie sunt comparabile în ceea ce privește supraviețuirea. Aceeași corespondență este valabilă și în cazul controlului local (Piver, Marchetti).

Asocierea chirurgie-radioterapie s-a dovedit net superioară în cazul tumorilor voluminoase (st. I B, *bulky)* și mai puțin eficientă în cele cu volum redus (I B, II A).

Rezultă de aici că volumul tumoral reprezintă un important factor de prognostic, dar și de orientare terapeutică. Astfel, în cazul tumorilor voluminoase asocierea radioterapiei cu chirurgia este obligatorie.

Numeroase studii (Christensen, Morton, Parker) au demonstrat că iradierea preoperatorie scade incidența metastazelor limfoganglionare pelvine de la 17-23% la 8-12%, în stadiul I B și de la 26-43% la 16-28%, în stadiul II A. Importante s-au dovedit și doza eliberată la nivelul limfoganglionilor pelvini, dar și timpul scurs între iradiere și actul chirurgical.

Studiul retrospectiv efectuat în clinica noastră a avut următoarele rezultate (bolnave în st. I B-II A, iradiate preoperator):

- asigurarea controlului local — 83% (st. I B); 70,5% (st. II A)
- supraviețuire la 5 ani — 77% (st. I B); 58% (st. II A)

Tratamentul radiologic în stadiul II B asigură (Fletcher, Perez) o rată a supraviețuirii între 55-65%, recidivele locale survenind în 18-39% dintre cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

În funcție de doza totală de iradiere, Kim a raportat o rată a recidivelor de 50% (≤ 60 Gy), 32% (60-69 Gy), 25% (70-75 Gy) și 12,5% (> 75Gy/ pct. A).

Rezultatele obținute în cazul particular al adenocarcinoamelor de (endo) col uterin sunt în general comparabile cu cele întâlnite la carcinoamele epidermoide. Și în acest caz, factorii majori de prognostic sunt stadiul clinic, volumul tumoral și doza de iradiere folosită.

Studiul lui Grigsby a indicat o rată a supraviețuirii la 5 ani (cu interval liber) de 68% pentru carcinoamele epidermoide și de 65% pentru adenocarcinoame.

Datele oferite de Institutul Mallinckrodt sunt prezentate în tabelul următor:

	IRADIERE		IRADIERE + CHIRURGIE	
Stadiu	Carcinom epidermoid	Adenocarcinom	Carcinom	Adenocarcinom
I A	100%	100%	100%	100%
I B	87,7%	84,2%	79%	87%
II A	70,9%	55,6%	68%	33%
II B	66%	55,6%	68%	-
III	36,7%	25%	59%	-

Se observă că în stadii mai avansate există totuși o diferență de prognostic, în defavoarea adenocarcinoamelor.

În opinia noastră, asocierea intervenției chirurgicale (atunci când este posibil) tratamentului radiologic conduce la o rată mai mare a supraviețuirii și un mai bun control local pentru neoplasmele colului uterin st. II B.

În cazul stadiului III B rata supraviețuirii la 5 ani variază, în funcție de autor, între 25-48%, iar cea a recidivelor locale între 38-50%. Creșterea dozei totale administrate și utilizarea pe scară largă a fotonilor cu energii înalte (> 10 Mev) a permis (în opinia lui Komaki) creșterea supraviețuirii de la 25 la 47%.

Rata supraviețuirii la 5 ani, pentru stadiul IV A iradiat, variază între 18-34%, iar cea a recidivelor locale este de 60-80%.

Beneficiul chimioterapiei citostatice în stadii avansate este încă în curs de evaluare.

Incidența recidivelor după iradiere este direct legată de stadiul inițial al neoplaziei. După Perez, rata recidivelor este de 10% în st. I B, 17% – II A; 23% – II B, 42% – III, 74% – IV.

Frecvența metastazelor la distanță (pe stadii) este următoarea:

3% – I A 26% – II B
16% – I B 39% – III
31% – II A 75% – IVA.

Recidivele „centrale" (cervicale, vaginale) trebuie confirmate histopatologic. În aceste situații, diagnosticul clinic și histologic trebuie completat prin tomografie computerizată și limfangiografie.

Metastazele la distanță survin în special la nivel:

- pulmonar – 21%;
- osos – 16%;
- ganglioni paraaortici – 11%;
- cavitate abdominală – 8%;
- ganglioni supraclaviculari – 7%.

Durata medie de supraviețuire după depistarea primei metastaze este de 82 de zile (metastaze organice), respectiv 165 pentru metastazele limfoganglionare.

Scanned with OKEN Scanner

Alți factori predictivi sunt dimensiunile formațiunii tumorale (7% recidive pentru tumori ≤ 3 cm și 16% > 3 cm – în stadiul I B), dar și prelungirea perioadei de tratament (Fyles consideră că fiecare zi de prelungire a tratamentului crește cu 1% riscul apariției recidivelor).

Tratamentul recidivelor este în principal radiologic și citostatic. Iradierea unei recidive apărute după intervenția chirurgicală (fără iradiere) se face cu doze de 50-60 Gy/parametre și 90-120 Gy/mucoasa vaginală, combinându-se brahiterapia cu iradierea externă. Rata răspunsurilor complete este de 70-85%, cu o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 40%.

Iradierea adenopatiilor paraaortice se face cu doze de 45-50 Gy, după tehnica menționată în capitolul respectiv.

Tratamentul radiologic al recidivelor postiradiere pe câmpuri limitate, preferându-se părțile laterale; doza totală este de 40-45 Gy (1,8 Gy/fracție), în funcție de iradierea anterioară.

Chimioterapia recidivelor tumorale se bazează pe asocierea cisplatinului (50-75 mg/m^2) cu 5-fluorouracilul (750-1000 mg/m^2 perfuzie continuă).

O altă soluție, rareori folosită în aceste situații, este exenterația pelvină.

Probabilitatea supraviețuirii la 5 ani după aceste intervenții este de 30% pentru radioterapie + pelvectomie; 12% după pelvectomie și doar 5% după iradiere.

Tehnici noi de tratament în cancerul de col uterin

a. Iradierea intraoperatorie

A fost folosită până în prezent doar în tratamentul carcinomului recurent, rata supraviețuirii la 3 ani variind între 8-21% (Make). Ea constă în iradierea cu energii înalte (12-25 Mev), cu doze ce variază între 10-20 Gy (după o rezecție macroscopic completă) sau 15-30 Gy (rezecție incompletă).

b. Chemoterapia intrarterială

Aceasta constă în administrarea pe calea arterelor iliace interne de 5-FU riibonucleozid (FUDR) și cisplatin, concomitent cu iradierea externă.

Beneficiul terapeutic raportat a fost inconstant, în condițiile unei toxicități semnificative.

c. Oxigenarea hiperbarică

Asocierea acesteia tratamentului radiologic a condus la rezultate foarte diferite. Astfel, Watson a raportat o creștere cu 6% a supraviețuirii la 5 ani pentru stadiul IV A, în timp ce Fletcher nu a constatat nici o ameliorare a rezultatelor.

d. Asocierea misonidazolului. Hipertermia

Asocierea misonidazolului la tratamentul radiologic nu pare a aduce beneficii terapeutice reale (Dische, Leibel).

e. Utilizarea hipertermiei în timpul iradierii a determinat după unii autori (Hornback) o creștere a controlului local (de la 53% la 72% în stadiul III B). Totuși, rata de supraviețuire la 5 ani a fost practic aceeași.

BIBLIOGRAFIE

1. Anghel R, Bălănescu I. Cancerul colului uterin 1996.

2. Atkovar G, Uzel O, Oasahin M. Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: Treatment results and prognostic factors. Radiother. Oncol 1995.

3. Bloss JD et al. Bulky stage I B cervical carcinoma managed by primary radical hysterectomy followed by tailored radiotherapy, Gynecol. Oncol 1992.

4. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Cancer 1991.

5. Copreland LJ, Silva EE, Gershenson DM, Morris M. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol. Oncol 1992.

6. Decker DG, Aaro LA, Hunt AB. Sequential radiation and operation in carcinoma of the uterine cervix. Am. J. Obstet. Gynecol 1965.

Scanned with OKEN Scanner

7. Dottino PR et al. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. Gynecol. Oncol 1991.

8. De Muylder X, Belanger R, Vouclair R. Value of lymphography in stage I B cancer of the uterine cervix. Obstet. Gynecol 1984.

9. Eifel PJ et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Cancer 1990.

10. Girardi F, Burghardt ER, Pickel H. Small stage I B cervical cancer. Gynecol. Oncol 1994.

11. Grigsby PW, Russell A, Bruner D. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. Int. J. Radiat. Oncol 1995.

12. Grigsby PW, Vest ML, Perez CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy, Int. J. Radiat. Oncol 1994.

13. Gunderson LL, Weems WS, Hebertison RM. Correlation of histopathology with clinical results following radiation therapy for carcinoma of the cervix. Am. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med 1974.

14. Hopkins P, Morlay GW. Squamos cell carcinoma of the cervix: clinical pathological features related to survival. Am. J. Obstet. Gynecol 1991.

15. Inoue T, Marita K. The prognostic signifiance of the number of positive nodes in cervical carcinoma stages I B, II A şi II B. Cancer 1990.

16. International Federation of Gynecology and Obstetrics: Staging announcement: FIGO staging of ginecolgic cancers. Cervical and vulva, Int. J. Gynecol-Cancer 1995.

17. Kimm RY. Radiotherapeutic management in carcinoma of the uterine cervix. Int. J. Gynecol. Cancer 1993.

18. Kramer C et al. Radiation treatment of FIGO stage IV A Carcinoma of the cervix, Gynecol. Oncol 1989.

19. Komaki R, Brickner TJ, Hanlon AL. Long-term results of treatment of cervical carcinoma in the United States în 1973, 1978 and 1985: Patterns of Care Study. Int. J. Radiat. Oncol 1995.

20. Morrow CP. Panel report: Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage I B squamos cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? Gynecol. Oncol 1980.

21. Omura GA. Current status of chemotherapy for cancer of the cervix. Oncology 1992.

22. Perez CA et al. Effect of tumor size on the prognosis irradiation alone. Cancer 1992.

23. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation. Oncology 1998.

24. Piver MS, Rutledge FN, Smith PJ. Five classes of extended hysterectomy of women with cervical cancer. Obstet. Gynecol 1974.

25. Prempree T, Patanaphan V, Sewchand W. The influence of patients age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. Cancer 1983.

26. Teshima T, Inoue T, Ikeda H. High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: Final results of Esaka University Hospital. Cancer 1993.

27. Zano RJ et al. Histopathologic predictor of the behavior of surgically treated stage I B squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1992.

28. Zhang J, Rose BR, Thompson CH. Associations between oncogenic human papilloura-viruses and local invasive pattern in cervical cancer. Gynecol. Oncol 1995.

Scanned with OKEN Scanner

IV
CANCERUL DE CORP UTERIN

LIŞCU B., FLOREA I.

EPIDEMIOLOGIE

Neoplasmul de endometru este cea mai frecventă neoplazie a tractului genital feminin (35.000 de noi cazuri în 1997 în SUA). În funcţie de zona geografică, neoplasmul de endometru reprezintă între 5,5-10% dintre cancerele la femei şi 3-7% dintre cazurile de deces prin cancer.

Incidenţa maximă survine în intervalul 50-65 de ani, marea majoritate a cazurilor survenind în postmenopauză.

Au fost invocaţi diverşi factori de risc.

Administrarea intempestivă de estrogeni în primii ani de menopauză pare a fi un real factor cancerigen (Finkle). Unele studii (Smith DS, Mark TM) au demonstrat chiar şi o corelaţie doză-efect. Rolul cancerigen al contraceptivelor orale a fost şi el studiat. Administrarea de Tamoxifen în cancerul mamar (un antiestrogen agonist parţial) creşte şi ea riscul unui neoplasm endometrial (prin efectele agoniste).

Hiperplazia endometrială este considerată o leziune precursoare, astfel încât, deşi hiperplazia simplă are o rată a degenerării maligne de 1%, hiperplazia atipică şi cea atipică complexă au rate de transformare de 8% şi respectiv 29%.

Obezitatea reprezintă un factor de risc real, în funcţie de gradul acesteia, probabilitatea de a dezvolta boala crescând de 3 până la 10 ori.

Hipertensiunea şi diabetul se asociază frecvent neoplasmului de endometru (în 20-70% dintre cazuri), nefiind considerate însă factori implicaţi în cancerizare, în cazul neasocierii cu obezitatea. Hipertensiunea neasociată obezităţii nu constituie un factor predispozant.

Neoplasmul de endometru se asociază relativ frecvent cu alte tumori maligne, cum ar fi cele de ovar, sân şi colon.

Numărul naşterilor constituie de asemenea un factor predictiv; astfel, probabilitatea ca o nulipară să facă boala este de aproximativ 3 ori mai mare decât în cazul unei femei cu 2 naşteri în antecedente.

Riscul de a dezvolta cancer de corp uterin s-ar mai corela cu:

– menopauza târzie (> 52 de ani);

– iradierea uterină în antecedente, iar în aceste cazuri tipul histologic predominant este sarcomul (Huynh, Brady);

–sindromul Stein-Leventhal (Dockerty MB).

ISTORIE NATURALĂ

În momentul diagnosticării, neoplasmul de endometru este de obicei limitat la uter (peste 60% fiind stadiile I şi II). Extensia procesului neoplazic se face pe mai multe căi.

a. Invazie directă către miometru, col, vagin, parametre, vezică urinară, rect. Această cale de extensie este cea mai întâlnită, profunzimea invaziei constituind un important factor prognostic. Astfel, invazia a mai mult de 50% din musculară se asociază cu un prognostic rezervat.

b. Diseminarea peritoneală este întâlnită mai frecvent în neoplasmele de endometru decât în cele ale colului uterin. Aceasta se face fie pe cale

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de risc pentru cancerul de corp uterin (după Piver MS, Maschetti)

Factor	Risc	Risc relativ
Obezitate	Prezent	2-10
Tratament estrogenic	Prezent	4,5-13,9
Contraceptive orale	Prezent	Necunoscut
Diabet zaharat	Prezent	Necunoscut
Naşteri	Prezent	-
Hipertensiune	Discutabil	Necunoscut
Menarhă precoce	Discutabil	1,6
Menopauză tardivă	Discutabil	2,4
Sindrom ovarian polichistic	Prezent	Necunoscut
Fumat	Prezent	0,7-0,9

transtubară, fie prin penetrarea peretelui uterin. După unele studii, diseminarea peritoneală este întâlnită în 8-11% dintre cazurile de cancer endometrial stadiile I şi II, în special în cazul adenocarcinoamelor papilare seroase sau cu celule clare.

c. Extensie pe cale limfatică către limfoganglionii pelvini şi lomboaortici.

d. Metastazele la distanţă sunt rare, fiind (de obicei) apanajul stadiilor tardive; cele mai implicate organe sunt plămânii (35%), ficatul (30%), peritoneul (25%), oasele (15%).

Un rol important în agresivitatea bolii îl joacă gradingul celular. Tabelul următor prezintă corelaţia dintre gradul de diferenţiere şi profunzimea invaziei în cancerul de endometru (după Creasman WT, Morrow C).

Corelaţia grad de diferenţiere tumorală – profunzime a invaziei

Profunzimea invaziei	G1	G3
Endometru	24%	7%
Miometru – superficial	53%	35%
mijlociu	12%	16%
profund	11%	42%

Relaţia între profunzimea invaziei şi gradul de afectare al limfoganglionilor este exprimată în tabelul de mai jos.

Profunzimea invaziei	Ggl. aortici	Ggl. pelvini	Ggl. aortici	Ggl. pelvini
Invazia endometrului	0%	0%	0%	0%
Inv. miometrului superficial	1%	3%	4%	9%
Inv. miometrului mijlociu	5%	0%	0%	4%
Inv. miometrului profund	6%	11%	23%	34%

DIAGNOSTIC

Simptomatologia de debut este dominată (peste 70% dintre cazuri) de metroragii şi mai rar, întâlnim dureri pelvine, eventual cu iradiere lombară sau manifestări vezicale şi/sau renale, în principal din cauza compresiunii de vecinătate.

Trebuie să atragă în mod particular atenţia sângerarea pe cale vaginală la femeile aflate în

Scanned with OKEN Scanner

menopauză şi modificări ale caracterului menstruaţiei la femei ce depăşesc vârsta de 40 de ani. Un studiu efectuat de autori danezi a arătat că 28% dintre metroragiile survenite în postmenopauză au fost cauzate de leziuni maligne, dintre care aproximativ 50% erau neoplasme de endometru.

Examenul clinic (ginecologic) susţine de obicei suspiciunea unui neoplasm de endometru.

Diagnosticul de certitudine este dat de biopsia sau chiuretajul endometrial. Efectuarea unui chiuretaj seriat (după dilataţie) oferă de obicei o mai mare acurateţe; testul Babeş-Papanicolau depistează neoplasmul de endometru în doar 40% dintre cazuri.

Bilanţul preterapeutic mai include:

– radiografie pulmonară;
– biopsie de col uterin;
– urografie;
– probe de laborator (hemoleucogramă, sumar de urină, urocultură).

Opţional (stadii avansate), avem în vedere:

– cistoscopia;
– irigografia;
– sigmoidoscopia;
– tomografii computerizate sau RMN (informaţiile despre invazia miometrială sau extensia limfoganglionară sau peritoneală au însă o acurateţe limitată).

STADIALIZARE

Clasificarea stadială propusă de FIGO (1971) se bazează pe date oferite de un bilanţ preterapeutic complet:

Stadiul 0 – carcinom *in situ;*

Stadiul I – carcinom limitat la corpul uterin;

Stadiul I A – cavitate uterină mai mică sau egală cu 8 cm;

Stadiul I B – cavitate uterină mai mare de 8 cm;

Stadiul II – neoplasm extins la colul uterin;

Stadiul III – neoplasm extins în afara uterului, dar nu la organele vecine (vezică, rect);

Stadiul IV – neoplasmul invadează vezica, rectul sau depăşeşte limitele pelvisului;

G1 – adenocarcinom bine diferenţiat;

G2 – adenocarcinom moderat diferenţiat;

G3 – adenocarcinom nediferenţiat (sau predominant solid).

În prezent, mult folosită (dată fiind acurateţea prognostică superioară) este clasificarea FIGO determinată de informaţiile obţinute intraoperator:

Stadiul I A G1, 2, 3 – tumoare limitată la endometru;

Stadiul I B G1, 2, 3 – invazia a mai puţin de 1/2 din miometru;

Stadiul I C G1, 2, 3 – invazia mai mare de 1/2 din miometru;

Stadiul II A G1, 2, 3 – invazie endocervicală (glandulară);

Stadiul II B G1, 2, 3 – invazia stromei cervicale;

Stadiul III A G1, 2, 3 – invazia seroasei anexelor sau citologie peritoneală pozitivă;

Stadiul III B G1, 2, 3 – metastaze vaginale;

Stadiul III C G1, 2, 3 – metastaze limfoganglionare pelvine sau paraortice;

Stadiul IV A G1, 2, 3 – invazia vezicii, rectului sau a intestinului subţire;

Stadiul IV B G1, 2, 3 – metastaze la distanţă (inclusiv intraabdominale sau ganglionare/inghinale).

HISTOPATOLOGIE

Tipurile histologice întâlnite în neoplasmul de endometru sunt:

a. Adenocarcinoamele endometriale:

– papilare;
– secretorii;
– ciliate;
– cu diferenţiere scuamoasă.

Ele reprezintă peste 70% dintre cazuri; adenocarcinoamele endometriale au grading histologic variind între G1 (glande păstrate în

Scanned with OKEN Scanner

proporție de peste 90%) și G3 (glande păstrate în proporție mai mică de 50%).

Subtipul secretor (2-3% din total) este de obicei bine diferențiat și are un prognostic favorabil; carcinomul ciliat este rar întâlnit, fiind asociat cu tratamentele estrogenice.

Formele cu diferențiere scuamoasă pot varia de la adenocantoame (bine diferențiate) până la carcinoame adenoscuamoase (slab diferențiate).

b. Carcinom mucinos

c. Carcinom seros

d. Carcinom cu celule clare

e. Carcinom scuamos

f. Tipuri mixte; nediferențiate

Carcinoamele seroase, scuamoase și cele cu celule clare au un prognostic rezervat, fiind forme agresive ale bolii.

Carcinoamele seroase papilare uterine sunt similare, ca evoluție, carcinoamelor seroase ovariene. Mai mult de 50% dintre pacientele în stadiul I suferă recăderi postchirurgicale extrapelvine. Acest subtip agresiv trebuie diferențiat de carcinomul papilar endometrioid, care este de obicei hormonosensibil.

Adenocarcinoamele mucinoase au un prognostic favorabil. Totuși, în această situație trebuie făcut diagnosticul diferențial cu adenocarcinomul colic cu metastaze uterine.

Carcinoamele mesonefroide (reprezentând 2-3% dintre cazuri) sunt asemănătoare carcinoamelor cu celule clare ale copiilor expuși la dietilstolbestrol. Aceste forme histopatologice au o agresivitate locală ridicată și un prognostic nefast. Carcinoamele nediferențiate nu se deosebesc glandular, scuamos sau sarcomatos, fiind deseori carcinoame cu celule mici. Majoritatea conține antigene epiteliale. Și în acest caz prognosticul este rezervat.

g. Sarcoame:

– mezenchimale (leiomiosarcom, sarcom stromal endometrial);

– mixte (adenosarcoame, carcinosarcoame).

Unele studii epidemiologice și clinicopatologice susțin ipoteza existenței a două forme patogenetice de neoplasm endometrial; astfel, tipul I sau estrogen-dependent reprezintă formele bine diferențiate (G1), în timp ce tipul II (estrogen-independent) este de obicei slab diferențiat, fiind diagnosticat în stadii avansate și apare la paciente vârstnice (> 60 de ani) și este rareori asociat cu hiperplazia endometrială.

Forme patogenice ale carcinomului endometrial (Kurman RY, Norris)

Caracteristici	Tip I	Tip II
Status menopauzal	Pre și perimenopauză	Postmenopauză
Hiperplazia	Prezentă	Absentă
Atrofia	Absentă	Prezentă
Rasă	Alb	Negru
Grad	Redus	Înalt
Invazie miometrială	Minim	Profund
Subtipuri specifice	Adenoacantom	Adenoscuamos
	Secretor	Seros
	Ciliat	Cu celule clare
Comportament	Stabil	Progresiv

Scanned with OKEN Scanner

Subtipurile cu prognostic nefavorabil, cum ar fi carcinomul seros, adenoscuamos sau cu celule clare par a fi estrogen-independente.

Esențial în prognosticul bolii este gradul de diferențiere celulară.

Gradul I – tumori bine diferențiate, cu celule relativ uniforme și structură glandulară păstrată.

Gradul II – tumori moderat diferențiate, în care proliferarea celulelor epiteliale este pronunțată, ductele glandulare fiind parțial obliterate.

Gradul III – tumori slab diferențiate, în care structura glandulară este eliminată prin invazia celulelor epiteliale.

FACTORI DE PROGNOSTIC

Cei mai importanți factori de prognostic sunt:

a. stadiul;

b. gradingul histologic;

c. afectarea limfoganglionară;

d. vârsta.

Ca și în alte localizări neoplazice, stadiul tumorii în momentul stabilirii diagnosticului reprezintă un factor determinant în ceea ce privește prognosticul bolii, totuși Grigsby și Stokes nu au raportat diferențe majore în ceea ce privește rata de supraviețuire la bolnavele în stadiul I A, respectiv I B.

Gradingul histologic are o valoare predictivă majoră. Astfel, supraviețuirea la 5 ani a bolnavelor în stadiul I variază între 90% (G1) și 65-70% (G3). De regulă, gradingul se corelează cu invazia miometrială, afectarea limfoganglionară și metastazele la distanță.

Interesarea limfoganglionară sugerează de obicei un risc crescut pentru apariția recidivelor locale după intervenția chirurgicală. Pacientele vârstnice au un prognostic mai rezervat în comparație cu cele mai tinere.

Alți factori de prognostic aflați actualmente în discuție sunt:

– citologia peritoneală pozitivă;

– markerii tumorali (în special CA-125).

TRATAMENT

a. Stadiul I

Neoplasmele de endometru în stadiul I sunt tratate chirurgical. Intervenția tip este histerectomia radicală cu ooforectomie bilaterală.

Excizia sau biopsierea limfoganglionilor pelvini și pericortici este opțională. Unii autori recomandă lavajul peritoneal intraoperator.

Locul și rolul tratamentului radiologic reprezintă încă un subiect pentru dezbatere. Perez și colab. indică iradierea postoperatorie în următoarele situații:

– stadiul I, G3 < 50% miometru invadat;

– stadiul I G1, 2 ≥ 50% miometru invadat.

Alți autori (Baram Chung, Delmore) consideră că beneficiul adus de iradierea preoperatorie (brahiterapie 30 Gy) este superior.

Din experiența clinicii noastre, putem afirma că rezultatele iradierii pre sau postoperatorii sunt comparabile. În cazul intervenției chirurgicale ca prim act terapeutic, este obligatorie limfadenectomia sau cel puțin biopsierea ganglionară.

Iradierea postoperatorie se face până la doza de 45-50 Gy (iradiere externă).

Cazurile inoperabile (contraindicații medicale) beneficiază de radioterapie – 60-65 Gy; brahiterapie – 50,4 Gy; iradiere externă (parametre).

b. Stadiul II

Carcinoamele endometriale în stadiul II pot fi relativ ușor confundate cu adenocarcinoamele endocervicale. În aceste situații, trebuie ținut cont de faptul că pacientele cu neoplasm de endometru sunt de obicei obeze, vârstnice și au un corp uterin voluminos, în timp ce bolnavele cu localizare endocervicală sunt tinere, prezentând un col uterin „în butoiaș", dar corp uterin de dimensiuni relativ normale.

Acest stadiu este subdivizat, în funcție de extensie, astfel:

– invazia endocervicală glandulară;

– invazia stromei cervicale.

Prognosticul și, implicit, atitudinea terapeutică diferă în cele două situații.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, în primul caz (doar invazie glandulară) opțiunile variază de la limfadenocolposcohisterectomie totală până la iradiere preoperatorie cu histerectomie ulterioară.

Protocolul susținut în clinica noastră este următorul:

– brahiterapie 60 Gy;
– iradiere externă 45-50 Gy parametre;
– histerectomie;
– iradiere externă 45-50 Gy;
– brahiterapie 15 Gy (completare pe linia mediană);
– histerectomie.

În cazul unei invazii a stromei cervicale, vom opta pentru iradiere (60 Gy brahiterapie + 50 Gy iradierea externă a parametrelor) urmată la 6-8 săptămâni de limfadenocolpohisterectomie totală.

Abordarea doar chirurgicală a acestui stadiu (Homesley, Malkasian) s-a dovedit a fi grevată de numeroase recidive (peste 35% dintre cazuri).

Radioterapia preoperatorie are, în aceste situații, o serie de avantaje:

– reducerea dimensiunilor formațiunii tumorale (uneori chiar până la sterilizare tumorală), fapt ce ușurează în mod evident actul chirurgical;
– scăderea disponibilității celulelor neoplazice la migrare și colonizare la distanță, posibile în timpul intervenției chirurgicale;
– reducerea ratei de adenopatii metastatice (în stadiul II metastazele limfoganglionare sunt prezente în aproximativ o treime dintre cazuri).

Din aceste motive, radioterapia preoperatorie permite realizarea unui control local mai eficient, ameliorând și supraviețuirea.

O serie de autori (Macaset M, Komaki R) au propus limfadenectomia laparoscopică ca metodă de diagnostic (stadializare) și orientare a planului de tratament.

c. Stadiul III

Pentru acest stadiu, în SUA se tinde către o intervenție chirurgicală (în absența invaziei parametriale) pentru a preciza extensia bolii și în vederea citoreducției.

Ulterior se are în vedere:

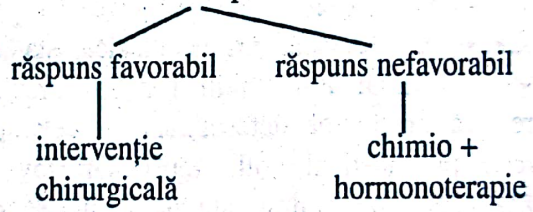
– iradierea pelvină (extensie limitată la pelvis);
– iradierea abdominală (citologie peritoneală pozitivă);
– instilații P 32;
– iradierea abdominală 30 Gy+ pelvină 50 Gy;
– iradierea lanțului ganglionar periaortic (invadat macro sau microscopic) – 45 Gy și iradierea pelvină 50 Gy.

Ca alternativă, se poate opta pentru iradiere externă:

– întreg pelvisul 20-40 Gy;
– supraimpresie/parametre până la 50-60 Gy;
– brahiterapie 35-60 Gy;
– intervenție chirurgicală limitată sau suplimentarea radioterapiei (implant interstițial).

Protocolul terapeutic propus de Clinica Radiologie-Oncologie Colțea este următorul:

– iradiere externă (pelvis) 40-45 Gy;
– iradierea suplimentară a parametrelor 10-5 Gy;
– brahiterapie 20-30 Gy;
– reevaluare terapeutică



d. Stadiul IV

Stadiul IV beneficiază de radioterapie, eventual (în absența fixării la peretele pelvin) de exenterație pelvină.

În stadiul IV B, tratamentul radiologic are doar intenție paliativă (antialgică, hemostatică), preferându-se brahiterapia.

Prezentăm în continuare și ghidul terapeutic propus de Institutul Mallinckrodt pentru neoplasmul de endometru.

O situație particulară reprezintă carcinoamele seroase și cele cu celule clare. Agresivitatea acestora impune un tratament chirurgical, radiologic (iradierea întregului abdomen cu P 32 intraperitoneal) și cu citostatice, similar celui utilizat în neoplasmul ovarian.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiu și grad	Extensie tumorală	Brahiterapie preoperatorie	Brahiterapie postoperatorie	Iradiere externă postoperatorie	
				pelvis	parametre
Stadii operabile I AG I, I BG I	≥ 1/2 invazie miometrială	-	65 Gy/vagin	20 Gy	30 Gy
I AG II, I B GII	< 1/2 invazie miometrială	3500 mgh/uter, 65 Gy/vagin	-	-	-
	< 1/2 invazie miometrială	3500mgh/uter, 65 Gy/vagin	-	20 Gy	30Gy
I AG III, I BG III	fără invazie miometrială	65Gy/vagin	3500mgh/uter,	-	-
	> 1/2 invazie miometru	3500 mgh/uter, 65 Gy/vagin	-	20 Gy	30 Gy
	invazie microscopică a colului	3500mgh/uter, 65 Gy/vagin	-	20 Gy preoperator	30 Gy postoperator
Monoterapie (iradiere) IA, B		7500-8000 mgh/uter	-	20 Gy	30 Gy
I, II, III, IV		8000-8500 mgh/uter	-	20 Gy	30 Gy
Tumoare Ia histerectomie abdominală IGI	< 1/2 invazie în miometru	-	65 Gy/vagin	-	-
	> 1/2 invazie în miometru	-	65 Gy/vagin	20 Gy	30 Gy
I G II, GIII	< 1/2 invazie în miometru	-	65 Gy/vagin	-	-
	> 1/2 invazie în miometru	-	65 Gy/vagin	20 Gy	30 Gy
II	Fără invazie în miometru	-	65 Gy/vagin	-	-
III	Cu/fără invazie miometru	-	65 Gy/vagin	20 Gy	30 Gy
Recidivă postoperatorie	-	-	65 Gy/vagin +/- 1500 mgh (interstițial)	30 Gy	20 Gy

Scanned with OKEN Scanner

Tehnica de iradiere, fracţionarea şi etalarea sunt similare celor utilizate în cancerul de col uterin.

Dozele totale sunt cele menţionate anterior.

În cazul brahiterapiei, dozele sunt calculate diferit (pentru endometru şi la nivelul mucoasei vaginale).

Scheme de BT preoperatorie:
4 ori 9 Gy; 5 ori 6 Gy; 6 ori 4,5 Gy

Tratamentul hormonal este realizat cu tamoxifen şi agenţii progestativi. În cazul tamoxifenului s-a constatat o rată a răspunsului de 22% (Moore) mai ales în tumorile bine diferenţiate, cu receptori pozitivi.

Rezultate ale BT (Potter R şi Kovacs G)

Stadiu şi grad histologic	Număr de cazuri	Interval liber	Control local
I A	116	76,6	75,4
I B	119	84,9	86
II	37	73,3	68,8
Grad I	-	83,5	77,7
Grad II	-	75,4	75,8
Grad III	-	63,9	74,1

Medroxiprogesteronul acetat (500 mg de 2 ori/zi) este indicat în neoplasmele avansate sau în recidive. Eficienţa este maximă în cazul tumorilor bine diferenţiate, cu receptori progesteronici pozitivi.

Chimioterapia citostatică are indicaţii majore în neoplasmele avansate, recurente sau metastatice. Agenţii cei mai activi sunt doxorubicina şi cisplatinul. Alţi agenţi activi sunt 5-fluorouracil, melfalanul şi ciclofosfamida.

Cea mai eficientă schemă este doxorubicină + cisplatin.

Tratamentul recidivelor este în principal radiologic şi chimocitostatic. Depistarea precoce a unei recidive creşte şansele tratamentului „de salvare".

În cazul recidivei vaginale postchirurgicale (cazuri neiradiate anterior), radioterapia (iradiere externă 50 Gy + suplimentare vaginală 20-30 Gy) are o rată de răspuns de 33-48%.

Recidivele pelvine şi recidivele la bolnavele iradiate au prognostic nefavorabil.

Chimioterapia citostatică (+/- hormonoterapie) este indicată în neoplasmele avansate, metastatice sau în cele iradiate anterior.

Unii autori (Barber, Brunschwig) propun exenteraţia pelvină în cazul recidivelor centrale.

Tratamentul carcinomului endometrial recurent

Succesul tratamentului în cazul recidivei locale este în funcţie de precocitatea diagnosticului, de aici rezultând şi importanţa monitorizării postterapeutice a pacientelor timp de 5 ani (primii 2 ani fiind determinanţi – 70% dintre recidive sunt diagnosticate în această perioadă).

Tratamentul variază în funcţie de dimensiunile leziunii, localizarea acesteia şi tratamentele anterioare.

Recidivele vaginale izolate sunt rare. În cazul în care nu s-a efectuat tratament radiologic, este indicată iradierea externă asociată curieterapiei. Tehnica de iradiere şi dozele utilizate sunt

Scanned with OKEN Scanner

adecvate dimensiunilor tumorii. Succesele terapeutice sunt înregistrate în procente variind între 33-48%.

Recidivele pelvine neiradiate anterior sunt tratate prin iradiere externă 45-50 Gy (5-6 săptămâni) cu o eventuală supraimpresie de 10-15 Gy. Curieterapia asociată permite administrarea unor doze în volumul tumoral de până la 75-80 Gy.

Eventrația pelvină este o variantă propusă în cazul recidivelor periferice fixate la peretele pelvin (Barder, Braunschweing).

Tratamentul recidivelor extrapelvine este sistemic: hormonal (agenți progestativi), citostatic și, eventual, radiologic (paliativ).

În cazul recidivelor limfoganglionare paraaortice, iradierea cu intenție curativă a acestor lanțuri ganglionare pare a aduce o ameliorare semnificativă a prognosticului.

REZULTATE

Stadiul I

Rata supraviețuirii la 5 ani după intervenția chirurgicală, cu sau fără radioterapie asociată, este de 80-95%. După Graham rata recidivelor vaginale este 12% în absența iradierii, 3% după iradiere preoperatorie și 0% după iradiere postoperatorie. Supraviețuirea la 5 ani este, pentru cele 3 loturi, de 64%, 76% și respectiv 81%.

Rezultatele comparative – în funcție de atitudinea terapeutică adoptată – susțin, la rândul lor, rolul brahiterapiei în asigurarea controlului local al carcinoamelor de endometru – stadiul I.

În funcție de gradul de diferențiere și de tratament, autori suedezi au raportat următoarele rezultate:

	Bine diferențiat	Mediu diferențiat	Slab diferențiat
Chirurgie	91%	80%	68%
Chirurgie+ Brahiterapie	98%	90%	75%

(supraviețuire la 5 ani)

Datele din literatură indică următoarele rezultate (supraviețuire la 5 ani, fără semne de recidivă).

Stadiul I:

– chirurgie 80-85% (Reddy, Salazar);
– chirurgie + radioterapie 88-90% (Grigsby, Aalder);
– radioterapie 75-88% (Landgren, Grigsby).

Stadiul II:

– chirurgie + radioterapie 45-85% (Gagnon, Onsrud);
– radioterapie 53-65% (Grigsby, Landgron).

Rata supraviețuirii bolnavelor cu neoplasm de endometru în stadiul II este diferită în funcție de autori, variind între 45-85%. Comparația rezultatelor și a tipurilor de eșec terapeutic o redăm în tabelul alăturat.

	Supraviețuire la 5 ani	Recidive vaginale	Recidive pelvine	Metastaze la distanță
Gognon	44,8%	5%	-	10%
Grigsby	78%	1%	-	13%
Onsrud	85%	-	2,3%	9%
Salazar	85%	5%	5%	10%

Scanned with OKEN Scanner

În cazul iradierii ca unic tratament, rezultatele sunt evident inferioare.

	Supraviețuire la 5 ani	Recidive vaginale	Recidive pelvine	Metastaze la distanță
Grigsby	53%	-	8%	39%
Landgren	65%		-7,9%	34,2%

Stadiul III-IV

Iradierea recidivelor vaginale (unice) determină de obicei o rată a supraviețuirii de 26% (Aalders) – 40% (Kuten). În cazul recidivelor extrapelvine sau a metastazelor la distanță, supraviețuirea la 5 ani este extrem de rară (< 5%).

Rata supraviețuirii în stadiul III variază în funcție de autor de la 40-64% la 20-30% (Aalders, Grigsby, Stokes). În cazul metastazelor ganglionare peraortice rata supraviețuirii este de 39% (după Corn și colab.)

Supraviețuirea în cazul stadiului IV este de 4-5% (Wade,Welander).

Tratamentul recidivelor este legat de eventuala iradiere anterioară. Rata de supraviețuire la 5 ani a bolnavelor neiradiate anterior variază între 20-44%. În cazul în care nu se mai poate utiliza tratamentul radiologic (iradiere inițială) rata supraviețuirii este sub 10%.

SARCOAMELE UTERINE

Sarcoamele uterine sunt tumori maligne relativ rare, reprezentând 3% dintre tumorile maligne uterine la femeile albe și 10% în cazul negreselor.

Aceste tumori nu sunt estrogen-dependente. Mai mulți autori au găsit o corelație între apariția acestora și iradierea pelvină (ca tratament al unei neoplazii anterioare).

Incidența sarcoamelor uterine este de 1,7/100.000 de femei. Cel mai frecvent tip histopatologic este carcinosarcomul (denumit de unii autori și tumoare mulleriană mixtă); de obicei acesta este diagnosticat în intervalul de vârstă 55-65 de ani.

Alte tipuri histologice întâlnite mai frecvent sunt leiomiosarcomul și sarcomul endometrial stromal, forme ce apar la vârste mai mici (45-55 de ani). Aceste neoplasme sunt frecvent asociate obezității, diabetului și hipertensiunii arteriale.

Evoluția sarcoamelor este una agresivă atât local, cât și prin diseminare la distanță (limfatică și mai ales hematogenă).

Prognosticul este de obicei nefast, totuși unele tipuri histopatologice (leiomiosarcom, sarcom endometrial stromal, miosarcom stromal endolimfatic) au un prognostic ceva mai bun.

Tabloul clinic este nespecific, fapt ce conduce la un diagnostic tardiv (corelat și cu agresivitatea bolii).

Peste 80% dintre bolnave reclamă sângerare pe cale vaginală, iar durerile pelvine sunt consemnate doar la o treime dintre paciente.

Testul Babeș-Papanicolau este pozitiv în doar 46% dintre sarcoamele endometriale stromale și în 22% dintre cazurile de leiomiosacoame. În schimb, o biopsie corect efectuată pune diagnosticul în peste 90% dintre cazuri. Într-un procent ridicat de cazuri, diagnosticul reprezintă o surpriză intraoperatorie.

Stadializarea este asemănătoare celei din adenocarcinomul de endometru, fără a exista o unitate de păreri pe plan mondial. FIGO recomandă următoarea clasificare:

Stadiul	Descriere
I	sarcomul este limitat la corpul uterin;
I	sarcomul este limitat la corpul și colul uterin;
III	sarcomul depășește uterul, dar este limitat la micul bazin;
IV	sarcomul extins dincolo de limitele micului bazin.

Scanned with OKEN Scanner

Anatomopatologic, sarcoamele sunt definite ca „pure" dacă conţin un singur element de recunoaştere şi „mixte" dacă conţin cel puţin 2 astfel de elemente. Aceste elemente pot fi omoloage, când ţesuturile aparţin uterului (muşchi neted, stromă endometrială, vase) sau heteroloage, când au în componenţă structuri străine (os, cartilaj, muşchi striaţi, grăsime).

Clasificarea histologică a sarcoamelor uterine (Hacker NF, Moore JG)

Tip	Ţesut omolog	Ţesut heterolog
Pur	Leiomiosarcom Sarcom stromal 1. Mioză stromală endolimfatică 2. Sarcom stromal endometrial	Rabdomiosarcom Condrosarcom Osteosarcom Liposarcom
Mixt	Tumori mezodermale mixte	Tumori mezodermale mixte

Carcinoamele şi adenocarcinoamele aparţin grupului tumorilor mixte. Carcinosarcomul conţine elemente histologice maligne epiteliale şi nonepiteliale.

Adenosarcomul este compus din elemente epiteliale benigne şi stromă malignă.

Tratament

Singurul tratament cu o valoare curativă demonstrată în cazul sarcoamelor uterine este histerectomia totală cu salpingo-ooforectomia bilaterală. În general, limfadenectomia, deşi poate aduce informaţii prognostice utile, nu pare a influenţa rata supravieţuirii.

Rolul (ca şi locul) radioterapiei în tratamentul sarcoamelor este controversat. Iradierea pre sau postoperatorie scade rata recidivelor locale, dar nu se constată o ameliorare a supravieţuirii.

Strategia terapeutică propusă de Universitatea Washington pentru stadiile I-II este următoarea:

– brahiterapie – 60 Gy (la 1,5 cm profunzime faţă de suprafaţa mucoasei uterine);

– intervenţie chirurgicală;

– iradiere externă 45-50 Gy/parametre în cazul invaziei neoplazice dincolo de corpul uterin.

Pentru bolnavele în stadii avansate III-IV, radioterapia se limitează la un rol paliativ.

Efectele secundare ale tratamentului

Efecte secundare ale tratamentului atât cele acute, cât şi cele tardive (sechele), sunt similare celor întâlnite în tratamentul neoplasmului de col uterin.

Facem însă observaţia că bolnavele cu carcinom endometrial au de multe ori tare asociate (obezitate, diabet, hipertensiune), ceea ce necesită o atenţie sporită în timpul tratamentului (radiologic, dar mai ales chirurgical).

BIBLIOGRAFIE

1. Baram A, Figer A, Inbar M. Endometrial cancer stage I; Comparison of two different treatment regimes. Evaluation of risk factors and its influence on prognosis; sugested step by step treatment protocol. Gynecol. Oncol 1985.

2. Delmore JE, Wharton JT, Hamberger AD. Preoperative radioterapy for early endometrial carcinoma. Gynecol. Oncol 1987.

3. Eifel P, Ross J, Hendrickson M. Adenocarcinoma of the endometrium: Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus. Treatment comparasions 1983.

4. Gognon JD, Moss WT, Gabourel LS. External irradiation in the management of stage II endometrial carcinoma 1979.

5. Greven K, Curran WJ. Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1989.

6. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A. Clinical stage I endometrial cancer: Results of adjuvant irradiation and patterns of failure. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1991.

Scanned with OKEN Scanner

7. Grigsby PW, Kuske RR. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1987.

8. Hoekstra CJ, Koper PC. Recurrent endometrial adenocarcinoma after surgery alone: Prognostic factors and treatment. Radiother. Oncol 1993.

9. Kolstad P, Abeler V. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: A clinical and histopathological study of 369 patients. Gynecol. Oncol 1984.

10. Lentz SS. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: Hormonal therapy Semin Oncol 1994.

11. Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma. Current status and future directions J. Clin. Oncol 1991.

12. Onsrud M, Abeler V. Endometrial carcinoma with cervical involument (stage b II): Prognostic factors and value of combined radiological and surgical treatment. Gynecol. Oncol 1982.

13. Perez CA, Brady IW. Principles and Practice of Radiation Oncology 1998.

14. Poulsen MG, Roberts SJ. The salvage of recurrent endometrial carcinoma in the vagina and pelvis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1988.

15. Stokes S, Bedwink J, Kao MS. Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation: A retrospective analysis of 304 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1986.

16. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics C. A. Cancer 1995.

Scanned with OKEN Scanner

V
CANCERUL DE TUBĂ UTERINĂ

ALDEA C., FLOREA I.

Cancerul de tubă uterină este unul dintre cele mai rare neoplasme ale tubului genital (frecvența sa reală fiind însă dificil de estimat). Ridică probleme dificile atât clinicianului (nu există o metodă de diagnostic precoce și nici standarde terapeutice general acceptate), cât și anatomopatologului (criteriile patologice de diagnostic diferențial între cancerele de tubă și cele ovariene fiind relativ imprecise).

Epiteliul tubei uterine are o derivare embriologică comună cu cea a endometrului și cea a endocervixului, fiind apropiată și de cea a epiteliului celomic care acoperă ovarele. Raritatea transformării maligne într-un țesut care are o embriologie, histogeneză și răspuns la steroizii sexuali similare altor organe ale tractului genital este dificil de înțeles. Descoperirea cauzelor acestor neconcordanțe ar putea conduce la o mai bună înțelegere a carcinogenezei. Cunoașterea embriogenezei organelor genitale poate chiar să sugereze anumite direcții de cercetare clinică. De exemplu, se știe că la embrionul masculin, elaborarea substanței mulleriene inhibitorii determină regresia ductelor paramezonefrice. Ideea tratării femeilor ce au tumori de origine paramezonefrică cu această substanță pare atrăgătoare.

Dat fiind numărul mic de cazuri de cancer al tubei uterine, experiența personală a medicilor implicați în diagnosticarea și tratarea lor (ginecologi, chirurgi, anatomopatologi, oncologi medicali, radioterapeuți) este inevitabil limitată. Cunoașterea datelor din literatură (și în primul rând a progreselor înregistrate în privința criteriilor de diagnostic și tratament) este de aceea cu atât mai importantă.

EPIDEMIOLOGIE

Cancerul de tubă uterină este unul dintre cele mai rare cancere genitale. În țările care dispun de Registre Naționale de Cancer incidența raportată a fost de 3,5-5 cazuri la 1.000.000 de femei. Vârsta medie la debut este de cca 50 de ani, dar au fost raportate cazuri și la femeile tinere, în a doua sau a treia decadă de viață.

Au fost invocați diverși factori de risc, externi și interni.

S-a remarcat (pe piesele de exereză) asocierea frecventă a leziunilor maligne cu cele inflamatorii cronice. S-a speculat că salpingita cronică ar putea favoriza apariția cancerului de tubă uterină, prin stimularea modificărilor proliferative. Raportul de cauzalitate este, după toate probabilitățile, invers (prezența neoplasmului, combinată cu posibila obstrucție a tubei determină reacția inflamatorie). Spre deosebire de cazul salpingitelor nespecifice, relația între salpingita tuberculoasă și cancerul de tubă este mai dificil de înțeles. Mai mulți autori au raportat dezvoltarea de cancere primare pe tube afectate de tuberculoză. Deși unele cazuri sunt bine documentate, este posibil ca nu toate piesele să prezinte cu adevărat dezvoltare neoplazică. Hiperplazia de mucoasă este comună în salpingita granulomatoasă; proliferarea epitelială poate fi importantă, realizând chiar modelul

Scanned with OKEN Scanner

cribriform asociat citologiei atipice. În absența inflamației granulomatoase (sau în cazul neluării ei în considerație) această condiție ar fi clasificată ca displazie severă sau carcinom *in situ*. Diagnosticul de carcinom invaziv în cazul afectării tuberculoase a tubei trebuie făcut cu prudență (fiind rezervat leziunilor cu infiltrare a mucoasei și răspuns desmoplastic evident).

Infertilitatea primară a fost observată la peste două treimi dintre bolnavele cu CTU. Leziunile bilaterale sunt mai frecvente la pacientele infertile (în raport de 5:1). În majoritatea seriilor de CTU raportate, peste 50% dintre bolnave erau nulipare. Datele epidemiologice prezintă similarități cu cele ale cancerului mamar. Se știe că faza estrogenică a ciclului determină stimularea proliferării celulare și a ciliogenezei la nivelul epiteliului tubar; în timpul fazei progesteronice se produce deciliere și diferențiere celulară. Condițiile care ar determina modificarea echilibrului estrogeno-progesteronic ar putea fi de aceea factori de risc sau de protecție pentru apariția CTU.

PATOLOGIE

Macroscopic, tubele uterine afectate sunt mărite, deformate (cel mai des fuziforme), cu aglutinarea fimbriilor și adesea cu obstrucție distală. Atunci când tumoarea este limitată la mucoasă, tuba are, la palpare, consistență moale. Impresia inițială a chirurgului este că are de-a face cu hematosalpinx, piosalpinx sau hidrosalpinx. În cazul tumorilor mai avansate celulele neoplazice penetrează peretele muscular și seroasa, iar extensia la ovar duce la formarea unor mase tuboovariene. În această situație este dificil să se facă diferența între un cancer tubar cu invazie de ovar și un neoplasm ovarian cu invazie de tubă.

Frecvența bilateralității leziunilor este (în diverse serii) de 10-30%.

Adenocarcinomul papilifer seros este cel mai întâlnit cancer tubar (frecvența sa relativă fiind de cca 90%). În leziunile superficiale epiteliul simplu columnar (format din celule ciliate și secretorii) va fi înlocuit cu un epiteliu multistratificat (format din celule columnare sau cuboide cu nuclei pleomorfi și hipercromatici). În microscopie optică, configurația papilară a epiteliului este de obicei păstrată, cilii și activitatea secretorie nemaifiind vizibile.

S-a încercat definirea secvenței transformărilor histologice ce preced dezvoltarea adenocarcinoamelor invazive. Proliferarea epiteliului columnar pluristratificat în absența unor atipii celulare și unor activități mitotice importante este numită hiperplazie epitelială. Gradul proliferării este variabil. Diagnosticul de carcinom preinvaziv (carcinom *in situ)* necesită prezența unor atipii celulare marcante (cu nuclei mari, pleomorfi, nucleoli proeminenți și activitate mitotică ridicată). Apariția acestor leziuni în zona de tranziție dintre epiteliul tubar normal și carcinomul invaziv sprijină diagnosticul de carcinom *in situ*.

Este foarte important ca anatomopatologul să precizeze profunzimea invaziei, rata de supraviețuire a bolnavelor cu tumori limitate la mucoasă fiind net diferită de cea a pacientelor cu invazie în stratul muscular sau atingând/depășind seroasa. Invazia capilară sau intralimfatică trebuie de asemenea menționată. În trecut carcinoamele tubare erau clasificate microscopic ca papilare, alveolare sau medulare, în funcție de dispunerea celulelor în cuiburi sau mase difuze, iar actualmente majoritatea autorilor recomandă doar precizarea gradului de diferențiere. Nu s-a putut stabili o corelație pozitivă semnificativă între gradul de diferențiere tumorală și supraviețuire. Nu este clar dacă aceasta reflectă lipsa de importanță a informației sau absența unor criterii reproductibile de stabilire a gradului de diferențiere. Receptori estrogenici au fost identificați în nucleii celulelor tubare normale sau transformate neoplazic. Nu există date cu privire la corelația pozitivității receptorilor cu răspunsul la terapia hormonală.

Infiltrate inflamatorii acute sau cronice sunt frecvent întâlnite. Nu este clar dacă prezența lor

Scanned with OKEN Scanner

semnifică existența unui răspuns imun antitumoral sau este expresia unei infecții asociate. Prezența și densitatea reacției inflamatorii nu pare să se coreleze cu prognosticul.

Și alte tipuri celulare pot determina apariția unor cancere tubare. Au fost descrise câteva zeci de cazuri de tumori de tubă mezodermale mixte, care se diferențiază de carcinoame prin existența unei componente stromale maligne. Vârsta medie la diagnostic este de 58 de ani, iar apariția lor se corelează cu nuliparitatea/oligoparitatea.

În ultimii ani au fost identificate mai multe cazuri de diferențiere endometrioidă sau tranzițională a celulelor epiteliului tubar.

DIAGNOSTIC

Multe paciente acuză sângerare exteriorizată vaginal, leucoree, senzație de presiune sau dureri în hipogastru și numai 6% dintre bolnave sunt asimptomatice. Triada durere pelvină (uneori colicativă) – sângerare exteriorizată vaginal – leucoree (triada Latzko), considerată patognomonică, este relativ rar întâlnită.

Sângerarea exteriorizată vaginal este cel mai frecvent simptom de prezentare, fiind întâlnit la peste 50% dintre bolnave. Dat fiind că tumorile tubare apar cel mai des în postmenopauză, diagnosticul de cancer endometrial este primul luat în considerație. Dacă simptomele persistă, iar citologia exfoliativă și chiuretajul endometrial sunt negative, posibilitatea existenței unui cancer tubar nu trebuie omisă. Sângerarea exteriorizată vaginal este în aceste cazuri consecința hemoragiei tubare. Atunci când apar obstacole (stricturi, cheaguri) în exteriorizarea hemoragiei, distensia pereților tubari și stimularea activității peristaltice locale determină apariția durerii. Dacă obstacolul este depășit și sângele exteriorizat, durerea diminuează sau dispare.

Alt simptom comun este leucoreea. Durerea urmată de o descărcare vaginală apoasă profuză este expresia hidropsului tubar profluens. Hidropsul tubar poate fi palpat, iar, de multe ori, examinarea determină evacuarea sa, cu diminuarea/dispariția pseudotumorii și a durerii locale.

Dată fiind natura vagă și nespecifică a simptomelor, dar și frecvența redusă a cancerului de tubă uterină, intervalul de timp de la primele simptome până la diagnostic este destul de mare (la peste jumătate dintre bolnave depășind 6-8 luni). Un index de suspiciune diagnostică ridicat este absolut necesar.

Citologia exfoliativă cervicovaginală este negativă în peste 60-80% dintre cazuri. Chiar atunci când celulele maligne sunt prezente, ele sunt similare celor din cancerul endometrial. Unele caracteristici pot să sugereze (dar nu să probeze) originea tubară: paucitatea celulară, configurația lor rotundă sau papilară, raritatea/absența debrisurilor celulare (excepție face, desigur, hidropsul tubar).

Prezența ascitei neoplazice este expresia bolii avansate. Însămânțarea peritoneală este adesea ocultă, putând fi însă pusă în evidență prin examenul citologic al lichidului de lavaj.

Într-o serie raportată de către Mc Godrik și colab., din 376 de cazuri numai 1 caz a fost diagnosticat corect preoperator. Nici serii ulterioare nu indică o ameliorare semnificativă a rezultatelor. Preoperator, tumoarea este palpabilă în 70-80% dintre cazuri. Fiind localizată în zona anexială, este interpretată de obicei ca fibroid pedunculat sau neoplasm ovarian. Ecografia abdominală sau/și vaginală poate evidenția cu mare acuratețe modificările morfologice sau de dimensiuni ale anexelor.

La Royal London Hospital din 12.000 de femei postmenopauzale supuse unui program de screening, utilizând nivelul CA-125 seric, au fost identificate (după ecografie și laparotomie la cele cu CA-125 crescut) 15 paciente cu tumori anexiale maligne, din care 3 cu tumori tubare.

Cu toate dificultățile mai sus menționate cca 50% dintre pacientele cu cancere tubare sunt diagnosticate în stadiile I și II, față de numai 30% dintre cele cu cancere epiteliale ale ovarului.

Scanned with OKEN Scanner

Dată fiind similaritatea anatomopatologică (macroscopic şi microscopic) şi de comportament biologic dintre carcinoamele tubare şi cele ovariene, atunci când tumoarea cuprinde ambele regiuni anatomice este dificil de precizat localizarea primară a tumorii. Aspectul ultrastructural (în microscopie electronică) al carcinomului de tubă uterină este similar celui al carcinomului papilifer seros ovarian. Nu există markeri imunohistochimici specifici diferenţierii tubare. Antigenul carcinoembrionar, larg distribuit la nivelul tractului intestinal în timpul dezvoltării embrionare şi prezent în tumorile mucinoase ale cervixului şi ovarului, nu a fost identificat la nivelul epiteliului tubar normal sau neoplazic. CA-125 poate fi evidenţiat imunohistochimic atât în carcinoamele endometriale şi ovariene, cât şi în cel fallopian, neputând fi folosit pentru diagnosticul diferenţial. Această afirmaţie este valabilă şi pentru CA-125 seric. Antigenele ABH, prezente la nivelul mucoasei tubare nonneoplazice, scad în densitate sau chiar dispar o dată cu transformarea neoplazică. Nu este clar însă în ce măsură leziunile precursoare ar putea fi identificate prin demonstrarea pierderii antigenelor ABH. CA 19-9 este prezent la nivelul mucoasei tubare, endometriale şi endocervicale normale sau transformate neoplazic. Gradul său de expresie se află într-o relaţie de inversă proporţionalitate cu diferenţierea tumorală.

În trecut, unii investigatori au propus desemnarea acestor cazuri ca tumori tubo-ovariene. În 1950 Hu a propus un set de criterii pentru diferenţierea carcinoamelor primare şi secundare ale tubei.

1. Tumoarea principală este în tubă şi are originea în endosalpinx.

2. Patternul histologic reproduce epiteliul mucoasei, fiind cel mai des papilar.

3. Dacă peretele este afectat, tranziţia între epiteliul tubar benign şi cel malign trebuie să fie demonstrabilă.

4. Ovarele şi endometrul sunt fie normale, fie au conţinut tumoral mai redus decât tuba.

Multe tumori de origine probabil tubară nu reuşesc să îndeplinească aceste criterii. Dată fiind raritatea carcinoamelor fallopiene, este preferabil să se insiste asupra respectării riguroase a criteriilor lui Hu. În acest fel, definirea caracteristicilor tumorilor de tubă uterină (patogeneză, epidemiologie, patologie, comportament clinic şi răspuns la tratament) nu va fi influenţată de neomogenitatea generată de includerea unor tumori ovariene. Riscul (asumat) este de subestimare a incidenţei tumorilor de tubă.

Nu trebuie omisă posibilitatea existenţei unor neoplasme multifocale ale tractului genital. Uneori carcinoame papilifere seroase necontigue pot fi identificate la nivelul mucoasei tubare, endometriale şi ovariene. Aceasta ar putea fi expresia transformării neoplazice într-un câmp embriologic comun. Frecventa asociere la aceste paciente a endometriozei vine în sprijinul acestei ipoteze.

STADIALIZARE ŞI PROGNOSTIC

În 1991, FIGO a propus prima stadializare a cancerului tubar, inspirată din cea a neoplasmului ovarian.

Patternul de diseminare a cancerului tubar este asemănător celui al neoplasmelor ovariene epiteliale, cu câteva diferenţe notabile: (1) în cancerul tubar limfaticele joacă un rol mai important în diseminare; (2) metastazele la distanţă, predominant limfatice, sunt o formă de recidivă mai frecventă decât în cancerele ovariene; (3) cancerul tubar tinde să evolueze mai lent, recidivele tardive fiind însă relativ comune (atât la pacientele diagnosticate precoce, cât şi la cele cu boală avansată la care tratamentul a permis obţinerea remisiunii). Dezvoltarea iniţială, invariabilă în cele două treimi distale ale tubei, este tipic exofitică, invadând lumenul şi producând (dacă fimbriile sunt închise) o masă fusiformă asemănătoare hidrosalpinxului sau abcesului tubo-ovarian.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul 0	Carcinom *in situ* (limitat la mucoasa tubară);
Stadiul I	Creştere limitată la tube;
Stadiul Ia	Creştere limitată la o tubă, cu extensie în submucoasă şi/sau musculară, dar fără să penetreze seroasa, fără ascită;
Stadiul Ib	Creştere limitată la ambele tube cu extensie în submucoasă şi/sau musculară, dar fără penetrarea seroasei, fără ascită;
Stadiul Ic	Tumoarea stadiul Ia sau Ib cu penetrarea seroasei sau cu ascită cu citologie malignă sau lavaj peritoneal cu citologie pozitivă;
Stadiul II	Creştere la nivelul ambelor tube, cu extensie pelvină;
Stadiul IIa	Extensie şi/sau metastaze uterine şi/sau ovariane;
Stadiul IIb	Extensie la alte ţesuturi pelvine;
Stadiul IIc	Tumoare stadiul Ia sau Ib cu ascită cu citologie malignă sau lavaj peritoneal pozitiv;
Stadiul III	Tumoare afectând una sau două tube, cu implanturi peritoneale extrapelvine şi/sau afectarea ganglionilor retroperitoneali sau inghinali; metastazele hepatice superficiale corespund stadiului III; tumoare aparent limitată la pelvis, dar cu extensie microscopică la intestinul subţire sau oment;
Stadiul IIIa	Tumoare limitată macroscopic la pelvis, fără metastaze ganglionare, dar cu diseminare microscopică la nivelul peritoneului abdominal;
Stadiul IIIb	Tumoare afectând una sau două tube cu implanturi la nivelul suprafeţelor peritoneale, nici una cu diametru mai mare de 2 cm; fără afectare ganglionară;
Stadiul IIIc	Implanturi peritoneale abdominale cu diametru mai mare de 2 cm sau/şi afectare ganglionară sau inghinală;
Stadiul IV	Creşterea afectând una sau două tube cu metastaze la distanţă; în cazul existenţei pleureziei este necesară confirmarea citologică; metastazele hepatice parenchimatoase corespund stadiului IV.

Diseminarea intraperitoneală sau limfatică este frecventă, ascita fiind însă mai rar întâlnită (chiar în stadiile avansate) decât în cancerul ovarian. Importanţa diseminării limfatice a fost demonstrată de Klein şi colab. (1994), prin efectuarea disecţiei ganglionare pelvine şi aortice la 21 de femei cu cancere tubare (principala cale limfatică de drenaj a tubei fiind orientată către ganglionii aortici). Nici una din cele 6 paciente cu stadiul I FIGO nu a avut diseminare ganglionară, în timp ce 3 din cele 7 bolnave cu stadiul II aparent şi 2 din cele 8 cu extensie abdominală au avut examene histologice pozitive. În 9 cazuri diseminarea ganglionară a fost pelvină, iar în 7 cazuri lomboaortică. Tammini şi Fige, pe o serie de 15 paciente, au găsit 5 cu metastaze ganglionare lomboartice, iar dintre acestea 2 nu aveau nici un alt fel de diseminare extratubară. Peters şi colab. au raportat o serie de 10 bolnave cu recurenţe exclusiv ganglionare-pelvine, aortice, inghinale, supraclaviculare sau axilare. O metaanaliză a seriilor prezentate a arătat că cca 1/3 din recidive sunt ganglionare.

Afectarea peritoneală este frecventă. Chiar la pacientul cu boală aparent limitată la pelvis citologia peritoneală este adesea pozitivă, iar Frigerio şi colab. au găsit citologie pozitivă la 3 paciente (din 11) cu stadiul I şi la 4 paciente (din 10) cu stadiul II.

Recidivele la distanţă sunt relativ frecvente (în unele serii reprezintă 30-40% dintre recidive). Ficatul, plămânii, pleura, creierul şi tegumentele sunt cele mai întâlnite situsuri de diseminare.

Scanned with OKEN Scanner

Distribuția pe stadii este prezentată în tabelul de mai jos.

Date fiind raritatea bolii și lipsa de standardizare a tratamentelor postoperatorii, datele prognostice sunt dificil de confirmat. Supraviețuirea globală la 5 ani este de cca 38%. Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul I de boală este de cca 88%, iar pentru stadiile mai avansate curba supraviețuirii coboară, având o formă asemănătoare celei din cancerele ovariene epiteliale.

Analizele statistice indică stadiul clinic ca fiind cel mai important factor prognostic. Atunci când au fost analizate numai pacientele cu boală limitată la tube, singura variabilă semnificativă statistic s-a dovedit a fi profunzimea invaziei parietale. Pentru pacientele cu invazie a mai mult de 50% din grosimea musculare riscul de deces este semnificativ crescut (la aceste bolnave supraviețuirea de lungă durată este de numai 20%, față de 80% la pacientele fără afectare a musculare și de 60% la cele cu afectare a mai puțin de 50% din grosimea musculare). Pozitivitatea citologiei peritoneale este un factor de prognostic important, iar supraviețuirea la 5 ani a bolnavelor cu citologie negativă este de cca 67%, față de numai 29% pentru cele cu citologie pozitivă. Într-un studiu statistic retrospectiv pe 66 de paciente, Rosen a găsit diferențe de supraviețuire în funcție de gradul de diferențiere tumorală (pentru tumorile G1 supraviețuirea medie a fost de 45 de luni, față de numai 29 de luni pentru tumorile G2-G3). Alte studii nu au confirmat aceste date. Volumul tumoral inițial, dar mai ales volumul bolii reziduale după intervenția chirurgicală sunt factori de prognostic semnificativi (pacientele cu tumori reziduale sub 1 cm au o rată de supraviețuire semnificativ mai bună decât cele cu citoreducție suboptimală, 83% versus 28%). Supraviețuirea pacientelor care au beneficiat de chimioterapie postoperatorie bazată pe săruri de platină este superioară celei a pacientelor la care chirurgia a fost unica modalitate de tratament.

TRATAMENT

Tratamentul chirurgical

Cancerul de tubă uterină este rareori diagnosticat preoperator. Chirurgul confruntat cu diagnosticul intraoperator trebuie să cunoască procedura de stadializare corectă (aceeași ca

Distribuția pe stadii a 409 cazuri de cancer tubar

Sursa	Stadiul I N (%)	Stadiul II N (%)	Stadiul III N (%)	Stadiul IV N (%)
Podraz (1986)	12	14	17	4
Mc Murray (1986)	9	11	7	3
Peters (1988)	39	36	25	4
Rose (1990)	6	11	19	1
Morris (1990)	3	5	9	1
Gurney (1990)	5	12	10	3
Barekat (1991)	3	4	27	4
Rosen (1993)	47	20	34	14
Total	**124 (30,3)**	**103 (25,2)**	**148 (36,2)**	**34 (8,3)**

Scanned with OKEN Scanner

pentru cancerele ovariene epiteliale). Neefectuarea acesteia duce inevitabil la substadializare şi subtratare. Intervenţia chirurgicală tip este histerectomia totală cu salpingo-ooforectomie bilaterală şi omentectomie parţială (siguranţa salpingo-ooforectomiei unilaterale ca modalitate de tratament pentu pacientele tinere, cu boala limitată la o tubă şi care doresc să îşi păstreze fertilitatea nu a fost încă stabilită). Multiple specimene de citologie peritoneală (din pelvis, firide parietocolice şi ariile subdiafragmatice) trebuie recoltate. Disecarea (sau măcar biopsierea) ganglionilor aortici este recomandată. În cazul bolii avansate (cu extensie abdominală) trebuie făcut un efort chirurgical maximal (pentru rezecţie completă sau, atunci când acest lucru nu este posibil, pentru ca nici o tumoare reziduală să nu aibă diametrul mai mare de 1 cm).

Locul laparotomiei de second-look în managementul cancerului de tubă uterină nu a fost încă stabilit.

Radioterapia

Analiza datelor din literatura de specialitate a dus la formularea următoarelor concluzii:

1. Pentru stadiile I şi II neiradierea pelvisului, chiar în absenţa bolii reziduale, duce la o rată a recidivei locale de 35% şi respectiv 70%.

2. În stadiile I şi II iradierea pelvină (40-50 Gy) scade semnificativ rata recidivei locale, fără a influenţa supravieţuirea; jumătate dintre recidive se produc la distanţă, de obicei în asociere cu recidiva peritoneală şi ganglionară.

3. Iradierea abdominală totală şi curieterapia intraperitoneală cu P32 sunt controversate. Iradierea externă (20-30 Gy, cu fracţionarea standard) poate steriliza numai boala microscopică. Dozele mai mari necesită protejarea ficatului şi a rinichilor (putând crea însă sanctuare tumorale); toxicitatea intestinală este considerabilă. Instilarea de P32 nu poate controla boala ganglionară şi nici pe cea macroscopică reziduală; toxicitatea intestinală este mare.

4. Pentru stadiile I-III operate, fără boală reziduală sau cu boală microscopică reziduală, se recomandă iradiere externă pelvină (45-50,4 Gy) şi a ganglionilor paraaortici (22,5-30 Gy) cu echipamente de megavoltaj, urmată de chimioterapie. Unele centre continuă să efectueaze iradiere abdominală totală în caz de extensie peritoneală abdominală microscopică.

Chimioterapia şi hormonoterapia

Importanţa chimioterapiei în tratamentul cancerului tubar este în creştere. Drogurile active în monochimioterapie sunt agenţi alkilanţi (tiotepa, melfalan, clorambucil, ciclofosfamidă), antraciclinele (doxorubicină, epidoxorubicină) şi sărurile de platină (cisplatinul şi carboplatina). Ratele de răspuns pentru agenţii alkilanţi şi antracicline sunt de 17-20% (din care jumătate remisiuni complete), iar pentru cisplatin de 32-40%. Rata de răspuns a combinaţiei CAP (Ciclofosfamidă + Adriblastină + Cisplatin) este similară celei din cancerul ovarian epitelial. Supravieţuirea globală la 5 ani a pacientelor cu boală avansată operate şi chimiotratate este de 51% (83% pentru pacientele cu rezecţie completă sau citoreducţie optimală şi 28% pentru cele cu citoreducţie suboptimală). Prin analogie cu tumorile ovariene epiteliale este rezonabil să se aştepte o ameliorare a rezultatelor prin utilizarea combinaţiei taxan-sare de platină. Nu există date cu privire la chimioterapia de linia a II-a.

Chimioterapia poate fi folosită după radioterapie (vezi: radioterapia).

Rolul chimioterapiei adjuvante în stadiul I nu este încă clar definit. Unii autori recomandă utilizarea ei în stadiul Ic şi în cazul tumorilor slab diferenţiate şi/sau cu markeri de agresivitate biologică.

Agenţii progestaţionali nu au demonstrat nici un beneficiu clinic semnificativ.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Chen LM, Berek JS. Ovary and Fallopian Tubes. In *Cancer Treatment*, 5th edition, edited by Haskell MC and Berek SJ. WB Saunders 2001.

2. Deppe G, Bruckner HW, Cohen CJ. Combination chemotherapy for advanced carcinoma of the fallopian tube, Obstet. Gynecol 1980; 56: 530.

3. Eddy GL, Copeland LJ, Greherson DM. Fallopian tube carcinoma, Obstet. Gynecol 1984; 64: 546.

4. Graney CO, Gajewsky WH, Legare R. Oncologic Therapies. Edited by Vokess EE, Golomb HM, Springer VB 1999.

5. Harrrison CR, Averette HE, Jarell MA. Carcinoma of the fallopian tube: clinical management, Gynecol. Oncol 1989; 32: 357.

6. Hirai Y, Chen JT, Hamada T. Clinical and cytologic aspects of primary fallopian tube carcinoma. Acta Cytol 1987; 31: 834.

7. Jacobs AJ, Mc Murray EH, Parham J. Treatment of carcinoma of the fallopian tube using cisplatin, doxorubicin and cyclophoshamide, Am. J. Clin. Oncol 1986; 9: 436.

8. Markman M, Zaino R, Flemming P. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, second edition, edited by Hoskins W, Perez C, Young R, Lippincott R. Philadelphia 1997.

9. Morrow P, Curtin JP. Synopsis of Gynecologic Oncology, 5th edition, edited by Morow P and Curtin JP. Curchill Livingston 1998.

10. Rubin SC, Sabbatini P, Randall M. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 5th edition, edited by Padzur R, Coia L, Hoskins W and Wagman L. PPR Inc. 2001.

11. Skeel TR. Handbook of Cancer Chemotherapy, 5th edition, edited by Skeel TR, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 1999.

12. Wong WSF et al. Surgery and Radiotherapy in the treatment of primary carcinoma of the fallopian tube, Aust NZ Obstet. Gynecol 1985; 25: 211.

Scanned with OKEN Scanner

VI
CANCERELE EPITELIALE ALE OVARULUI

ALDEA C., FLOREA I.

Neoplasmele maligne ale ovarului reprezintă a patra cauză de deces prin cancer la femeie şi principala cauză prin cancer al tractului genital (rata mortalităţii sale fiind mai mare decât cea obţinută prin însumarea cifrelor corespunzătoare pentru cancerul de col şi cancerul de corp uterin). Incidenţa în Europa este de 16 la suta de mii de locuitori (şi este în creştere); în SUA sunt diagnosticate anual cca 27.000 de cazuri. Riscul la naştere de a dezvolta o tumoare ovariană este de 5-7%, iar riscul pentru tumori ovariene maligne este de 3%.

Paucitatea şi lipsa de specificitate a simptomelor face ca majoritatea cazurilor să fie diagnosticată în faze avansate (cu extensie extrapelvină), influenţând negativ prognosticul.

În ultimii ani s-au înregistrat progrese importante atât în înţelegerea biologiei şi evoluţiei naturale a cancerului ovarian, cât şi a patternurilor eşecului terapeutic. S-au conturat cele mai eficiente strategii de tratament multimodal. Aceste dezvoltări au permis ameliorarea semnificativă a rezultatelor terapeutice.

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa cancerelor ovariene epiteliale creşte o dată cu vârsta, înregistrând cea mai mare valoare în cea de-a 8-a decadă de viaţă. Ele sunt rar întâlnite sub 40 de ani. Incidenţa este de 15-16/100.000 de locuitori pentru grupa de vârstă 40-44 de ani şi de cca 57/100.000 de locuitori pentru grupa de vârstă 70-74 de ani. Vârsta medie la diagnostic este de 63 de ani şi mai mult de 50% dintre bolnave au peste 65 de ani.

Rata de supravieţuire a pacientelor a crescut de la cca 36% la începutul anilor '70, la cca 42% la începutul anilor '90.

Evenimentele moleculare care duc la apariţia cancerului ovarian nu sunt cunoscute. Studiile epidemiologice au identificat însă o serie de factori de risc endocrini, ambientali şi genetici.

Factori reproductivi

Majoritatea studiilor epidemiologice a demonstrat că paritatea este un important factor de risc. Riscul de a dezvolta cancer ovarian pentru femeile care au fost gravide este cu cca 30-60% mai mic decât cel al nuliparelor (şi scade cu numărul sarcinilor). Hrănirea la sân exercită de asemenea un oarecare efect protector.

Droguri care induc ovulaţia au fost asociate cu un risc crescut. Utilizarea clomifenului la femeile infertile pentru mai mult de 12 cicluri ovulatorii a fost asociată creşterii de 2-3 ori a riscului de a dezvolta cancer ovarian. Posibila corelaţie între utilizare contraceptivelor orale – risc scăzut de cancer ovarian a fost sugerată prima dată de Casagrande (în 1979); primele date confirmând această ipoteză au fost prezentate în 1987 de Rosenberg şi colab. (vezi tabelul). Ulterior, mai multe studii clinice controlate au arătat o reducere cu 30-60% a riscului de boală pentru cele care folosesc contraceptive orale. Scăderea riscului a fost substanţial mai mare la nulipare decât la femeile pare.

Scanned with OKEN Scanner

Riscul crescut de cancer ovarian la femeile cu istoric de cancer mamar, precum și creșterea de 2-4 ori a riscului pacientelor cu istoric de cancer ovarian de a dezvolta un cancer mamar sugerează de asemenea importanța factorilor hormonali în carcinogeneză.

Efectul protector al parității, sarcinilor multiple, alăptării și al contraceptivelor orale susține ipoteza „ovulației continue" de explicare a etiologiei cancerului ovarian. Conform acestei ipoteze neoplasmul ar avea originea într-un proces de reparație defectuos al suprafeței ovarului (care este ruptă și reparată la fiecare ovulație). Riscul s-ar corela cu numărul de cicluri ovulatorii; factorii care reduc numărul acestora ar realiza un efect protector. Ipoteza nu exclude rolul factorilor genetici și/sau ambientali.

Factori genetici

Riscul de a dezvolta cancer ovarian se corelează și cu istoricul familial. Pentru analiza riscului genetic, distincția cancere familiale/cancere ereditare este utilă clinic. Față de riscul la naștere pentru populația generală (de cca 1,6-2%), o femeie având o singură rudă bolnavă are un risc de 4-5%, iar existența a două rude cu cancer ovarian urcă acest risc la 7%. Femeile din familii cu sindroame ereditare de cancer ovarian (definite ca având cel puțin două rude de gradul I bolnave) au un risc de aproximativ 50%; cca 4% dintre paciente intră în această categorie.

Au fost identificate trei genotipuri distincte de cancer ovarian ereditar:

– BOCS *(breast-ovarian cancer syndrome)* – neoplasm ovarian asociat cu neoplasm mamar (acesta din urmă cu debut precoce);

– OCS *(ovarian cancer syndrome)* – mai rar decât BOCS;

– ca parte a sindromului Lynch tip II, caracterizat prin asocierea moștenită a cancerului colorectal nepolipozic, cancerului endometrial și a celui ovarian.

Transmiterea familială este de tip Mendelian, autozomal dominantă, deci 50% dintre copii vor avea alelă predispozantă. Debutul clinic în aceste forme este precoce; în marea majoritate bolnavele sunt diagnosticate în a patra decadă de viață.

La cele mai multe bolnave cu BOCS locusul susceptibil (desemnat ca BRCA 1) este localizat în regiunea cromozomială 17q21; această mutație se asociază cu debutul precoce. BRCA 1 este o genă oncoprotectoare, codificând o proteină ce acționează ca inhibitor al creșterii celulare, iar moștenirea alelei mutante dereglează mecanismele fiziologice de control, favorizând progresia

*Influența utilizării contraceptivelor orale asupra riscului de cancer ovarian**

Durata utilizării	Număr de femei care au dezvoltat cancer ovarian	Control	Risc relativ
Niciodată	242	1532	1
3-6 luni	26	280	0,6
7-11 luni	14	134	0,7
1-2 ani	65	602	0,7
3-4 ani	40	397	0,6
5-9 ani	39	594	0,4
> 10 ani	13	328	0,2

*Conform studiului CDCSHS (Centers for Disease Control and Steroid Hormone Study – 1987)

Scanned with OKEN Scanner

tumorală. Utilitatea genei BRCA 1 pentru screening-ul cancerul ovarian ereditar este controversată. Penetranța BRCA 1 (pentru cancer ovarian) este destul de mare – cca 44%; mutații diferite pot avea însă grade de risc diferite. Sensibilitatea și specificitatea testului nu au fost încă stabilite. Formele ereditare reprezintă maximum 5% din totalul cancerelor ovariene. În consecință screening-ul pentru BRCA 1 este recomandat numai dacă o mutație specifică a fost identificată la o rudă de gradul 1 diagnosticată cu cancer ovarian. În unele studii familiale, deși linkage-ul genetic sugera implicarea BRCA 1, analiza genică nu a putut identifica mutații ale acesteia. Analiza citogenetică a cazurilor de cancer ovarian epitelial sporadic a demonstrat rearanjări cariotipice multiple, sugerând implicarea mai multor gene în procesele de inițiere și promoție; au fost descrise mutații a diverse oncogene (c-myc, H-ras, Ki-ras, erbB2) și gene oncoprotectoare (p53). Importanța acestor mutații nu a fost încă stabilită.

Factori de mediu

Incidența cancerului ovarian epitelial este mare în țările occidentale industrializate, cu excepția Japoniei. Riscul imigranților japonezi în SUA crește, fără a atinge însă nivelul din populația băștinașă. Aceasta sugerează existența unor factori de risc extern. Dieta bogată în proteine și grăsimi animale, caracteristică țărilor industrializate, a fost adesea incriminată, dar datele din studiile prospective sunt destul de contradictorii.

Profilaxia cancerului ovarian

Datele epidemiologice retrospective, descriind reducerea incidenței cancerului ovarian la cele care folosesc contraceptive orale, sugerează utilitatea folosirii profilactice a acestora la femeile cu risc crescut. Un studiu publicat în 1994 de Gross și Schlesselman oferă date interesante. Efectul contraceptivelor orale a fost studiat la patru grupe de femei: (1) cu istoric familial pozitiv; (2) cu istoric familial negativ; (3) pare; (4) nulipare. Cinci ani de utilizare a contraceptivelor orale au redus riscul nuliparelor la nivelul celui al parelor neutilizatoare. În cazul femeilor cu istoric familial pozitiv 10 ani de utilizare a contraceptivelor orale au coborât riscul de cancer ovarian sub cel al neutilizatoarelor cu istoric familial negativ.

Studii recente sugerează că fenretinidul, un retinoid sintetic folosit ca agent profilactic la femeile cu risc crescut de cancer mamar, reduce și incidența cancerului ovarian.

O serie de proceduri chirurgicale are un anumit efect protector. Există o corelație negativă puternică între ligatura tubelor și apariția cancerului ovarian (risc relativ 0,33); riscul relativ este mai mic și la pacientele histerectomizate (0,67). Ooforectomia profilactică a fost recomandată de unii clinicieni în cazuri selecționate (paciente din familii cu cancere ovariene familiale sau ereditare). Mai multe studii prospective au confirmat eficiența metodei. Protecția nu este însă absolută; o parte dintre bolnavele operate dezvoltă carcinomatoze peritoneale diseminate (țesutul cu risc de transformare include tot sistemul Mullerian, inclusiv mezoteliul peritoneal); intervalul de timp dintre operație și diagnosticul neoplaziei este variabil (între 9 luni și 11 ani).

Tehnicile actuale de screening (examene genitale și ecografii periodice, dozarea CA-125) au o sensibilitate și specificitate destul de reduse, făcând dificil un diagnostic precoce. Din acest motiv, pentru pacientele cu risc crescut trebuie luată în considerație una din metodele profilactice enumerate mai sus.

PATOLOGIE

Din mai multe motive, o clasificare universal acceptată și clinic utilă a neoplasmelor ovariene este dificil de realizat; diversitatea tipurilor histologice tumorale este mai mare decât a oricărui alt organ. Cea mai utilă clasificare este cea histogenetică (bazată pe celula de origine).

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea ovarelor se desfășoară în patru stadii. Într-un prim stadiu celulele germinale nediferențiate (celulele germinale primordiale) migrează la nivelul crestelor genitale constituite ca îngroșări bilaterale ale epiteliului celomic. Al doilea stadiu constă în proliferarea epiteliului celomic și a mezenchimului adiacent. În cea de-a treia etapă se definitivează împărțirea corticală/medulară. Ultimul stadiu se caracterizează prin dezvoltarea cortexului și involuția medularei. Pe măsură ce ovarul se dezvoltă, epiteliul de suprafață se extinde la nivelul stromei ovariene, formând glande și chisturi de incluzie. Tubele uterine, uterul și vaginul iau naștere din ductele mulleriene, rezultate printr-un proces de invaginare a epiteliului celomic. În schema histogenetică există trei categorii majore, în funcție de tipul de diferențiere mulleriană.

1. Tumori derivate din epiteliul celomic sau mezoteliul care acoperă ovarul (care mai este numit și epiteliu paramezonefric sau mullerian). Această categorie include tumori predominant glanduliforme, cu aspect asemănător epiteliului mullerian – derivat al tractului genital. Tumorile seroase corespund epiteliului tubar, tumorile endometriale epiteliului endometrial, iar cele mucinoase epiteliului endocervical (tumorile maligne mucinoase fiind însă de obicei de tip intestinal). Tumorile cu celule clare sunt formate din celule bogate în glicogen, asemănătoare glandelor endometriale de sarcină. Grupul include și alte tumori, mai rar întâlnite (vezi tabelul).

2. Tumori derivate din stroma gonadală specializată (celule tecale și de granuloasă, celule Sertoli-Leydig și precursoarele lor). Tumorile stromale au frecvent activitate hormonală, secretând estrogeni, progesteron sau androgeni. Unii autori includ în acest grup și tumorile cu celule lipoide ce pot produce corticosteroizi.

3. Tumorile derivate din celulele germinale pot fi compuse din țesuturi reprezentând celulele de origine (disgerminoame), din țesut extraembrionar (trofoblast), din țesut embrionar (poliembriomul, teratomul imatur) sau din țesut adult (chistul dermoid, teratomul monodermal).

Cele trei categorii histogenetice menționate mai sus au comportamente biologice, prognostic și evoluție sub tratament distincte, astfel justificându-se tratarea lor separată.

Clasificarea mai include tumori cu originea în stroma ovariană nespecializată (fibroame, angioame, limfoame) și tumorile ovariene metastatice. Multe tumori ovariene secundare au efecte androgenice (prin stimularea stromei ovariene nonneoplastice) și pot simula histologia tumorilor ovariene primare.

Tumorile epiteliale reprezintă cca 60-70% din totalul neoplasmelor ovariene, cele germinale 15-20%, iar cele stromale (specifice și nespecifice) 5-10%. Dintre cancerele ovariene două treimi sunt în mod cert maligne, iar o treime aparțin categoriei borderline.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a adoptat o clasificare comprehensivă a tumorilor ovariene, care include clasificarea histogenetică mai larg acceptată a Federației Internaționale de Obstetrică și Ginecologie (FIGO). Această clasificare este însă prea complexă pentru a fi utilizată de clinicieni ca instrument de lucru.

Cancerele ovariene pot disemina prin: (1) extensie locală, (2) pe cale limfatică, (3) prin implant peritoneal, (4) hematogen, (5) pasaj transdiafragmatic.

(1) Extensie locală

Odată ce invazia capsulară a avut loc, calea spre invadarea prin contiguitate a structurilor adiacente este deschisă. Structurile frecvent afectate sunt peritoneul pelvin, fundul de sac posterior, colonul sigmoid și omentul adiacent. Afectarea acestor structuri este cel mai des superficială, permițând obținerea planurilor de clivaj chirurgical. Mai rar, invazia se realizează în profunzime (frecvent la nivelul colonului pelvin, mergând până la obstrucție). Ocazional, invazia se realizează retroperitoneal (pe calea ligamentelor uterosacrate și cardinale) cu înglobarea ureterelor.

(2) Invazia și metastazarea limfatică

Diseminarea se realizează pe calea limfaticelor ligamentelor late și infundibulopelvice, către ganglionii pelvini și aortici. Ganglionii retroperitoneali mai pot fi invadați pe calea limfaticelor

Scanned with OKEN Scanner

I. Neoplasme derivate din epiteliul celomic
1. Tumori seroase
2. Tumori mucinoase
3. Tumori endometroide
4. Tumori mezonefroide (cu celule clare)
5. Tumori epiteliale mixte
6. Tumori mezodermale mixte
7. Tumori Brenner
8. Carcinomul nediferențiat

II. Neoplasme derivate din celulele germinale
A. Teratoame
1. Teratoame mature
   a. Teratomul adult solid
   b. Chistul dermoid
   c. *Struma ovarii*
2. Teratoame imature (teratomul parțial diferențiat)
B. Disgeminoame
C. Carcinoame embrionare
D. Tumori ale sinusului endodermal
E. Coriocarcinoame
F. Gonadoblastoame

III. Neoplasme derivate din stroma gonadală specializată
A. Tumori cu celule de granuloasă-thecale
   1. Tumori de granuloasă
   2. Thecoame
B. Androblastoame; tumori cu celule Sertoli-Leydig
   1. Arhenoblastomul
   2. Tumori Sertoli
C. Ginandroblastoame
D. Tumori cu celule lipidice

IV. Neoplasme derivate din mezenchimul nespecific
1. Fibroame, hemangioame, leiomioame, lipoame
2. Limfoame
3. Sarcoame

V. Neoplasme secundare
1. Tract gastrointestinal (Krukenberg)
2. Sân
3. Endometru

Scanned with OKEN Scanner

peritoneale, iar cei mediastinali prin limfaticele diafragmatice. Metastazele în ganglionii supraclaviculari sau inghinali sunt relativ frecvente, iar ganglionii axilari sunt mai rar afectați.

(3) Implantarea peritoneală

Este caracteristică cancerului ovarian. După depășirea capsulei, celulele și cuiburile de celule maligne se pot implanta oriunde la nivelul peritoneului. Există însă zone preferențiale, corespunzând situsurilor de stază pe traseul de circulație a lichidului peritoneal. Acestea sunt fundul de sac posterior, firidele parietocolice dreaptă și stângă, hemidiafragmul drept, sacurile herniare (inclusiv recesul ombilical) și omentul. Cunoașterea acestui pattern orientează chirurgul în evaluarea extensiei extraovariene a bolii. Diseminarea peritoneală necontrolată terapeutic conduce inevitabil la deces (prin obstrucția tractului digestiv, cu fenomene ocluzive). Obstrucția limfaticelor peritoneale și creșterea producției de lichid peritoneal la nivelul peritoneului parietal și visceral normal explică prezența frecventă a lichidului de ascită. La rândul ei, apariția ascitei favorizează diseminarea peritoneală.

(4) Diseminarea hematogenă

În cancerul ovarian diseminarea hematogenă este mai rară decât în alte localizări. Situsurile frecvent afectate sunt plămânul și ficatul; creierul, oasele și tegumentul sunt mai rar afectate. Metastazele sunt rareori prezente la debutul bolii și în absența extensiei abdominale.

(5) Pasajul transdiafragmatic

Încă din 1944 Meigs a pus în evidență pasajul transdiafragmatic al lichidului de ascită (cel mai des prin hemidiafragmul drept, în cavitatea pleurală dreaptă). Celulele maligne pot de asemenea să traverseze diafragmul, cu implantare pleurală consecutivă. Pleureziile stângi sunt adesea expresia metastazării hematogene.

DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE

Diagnostic

Cca 75-85% dintre cancerele ovariene sunt diagnosticate în stadiile III și IV FIGO (cu extensie dincolo de pelvis). Deși s-au făcut mari eforturi pentru a dezvolta metode și tehnici de diagnostic precoce (în stadiile I-II), acesta reprezintă la ora actuală mai mult o chestiune de șansă decât un triumf al metodei științifice. Date fiind dimensiunile, localizarea și mobilitatea ovarelor, simptomele legate de compresia structurilor adiacente apar târziu și sunt de multe ori nespecifice. În ceea ce privește examenul clinic, studiile prospective au arătat că sunt necesare cca 10.000 de examene genitale pentru a diagnostica (într-o populație asimptomatică) un singur caz de cancer ovarian precoce. În ceea ce privește ecografia (transabdominală și/sau transvaginală) și markerii tumorali, disputele cu privire la sensibilitatea și specificitatea acestora sunt încă destul de aprinse. Deși în principiu se recomandă un „indice de suspiciune diagnostică" mare, costul și morbiditatea legate de laparotomiile negative nu pot fi neglijate.

Diagnosticul cancerului ovarian asimptomatic (screening)

Prognosticul rezervat al cancerului ovarian este legat de faptul că în marea majoritate cazurile sunt diagnosticate în stadii avansate. Identificarea unor tehnici de screening cu sensibilitate și specificitate ridicate ar putea schimba în mod fundamental această situație. Sensibilitatea se referă la probabilitatea testului pozitiv, atunci când boala este prezentă, în timp ce specificitatea reprezintă probabilitatea ca testul să fie negativ în absența bolii (fiind o expresie a rezultatelor fals negative). Valoarea predictivă pozitivă reprezintă numărul de proceduri diagnostice (în situația noastră laparotomia) efectuate la femei care nu au cancer ovarian, pentru fiecare pacientă care are cancer ovarian. Din punct de vedere matematic sensibilitatea = raportul adevărat pozitive/(adevărat pozitive + fals negative), iar specificitatea = raportul fals negative/(fals negative + fals pozitive). Valoarea predictivă pozitivă = raportul adevărat pozitive/(adevărat pozitive + fals pozitive). Majoritatea oncologilor opinează că valoarea predictivă pozitivă a unui test de screening trebuie să fie de minimum 10%. Un test de screening ideal (sau o

Scanned with OKEN Scanner

baterie de teste de screening) ar trebui să mai satisfacă şi alte condiţii: să fie simplu, nepericulos şi relativ ieftin. Deşi în ultimele două decenii s-au făcut mari eforturi în această direcţie, nu dispunem încă de o procedură care să corespundă acestor criterii.

Consideraţiile legate de procedurile de screening neivazive sunt în cea mai mare parte valabile şi în ceea ce priveşte evaluarea/urmărirea bolnavilor operaţi şi chimiotrataţi.

Examenul clinic pelvin

Diagnostichează numai un caz de cancer ovarian precoce la 10.000 de femei examinate. La o femeie aflată în menopauză de 3 sau mai mulţi ani palparea unui ovar trebuie să reprezinte un puternic semnal de alarmă, obligând la continuarea investigaţiilor; în timpul perioadei reproductive chisturile funcţionale sunt relativ frecvente, reducând valoarea diagnostică a examenului pozitiv. Chisturile unilaterale simple, cu diametrul de până la 10 centimetri la examenul ecografic trebuie urmărite 4-6 săptămâni (în scopul evitării procedurilor invazive pentru un chist folicular sau luteal; majoritatea acestora vor involua spontan în cursul intervalului de urmărire). Diagnosticul diferenţial al maselor anexiale/pelvine va fi detaliat ulterior.

Ecografia

Ecografia transabdominală este o procedură cu bună acceptabilitate din partea pacienţilor şi relativ uşor de efectuat. Caracteristicile ecografice mai frecvent asociate cu malignitatea includ: marginile neregulate, pattern-urile ecogenice multiple datorate elementelor solide cu proiecţii papilare multiple, septurile dense multiple şi neregulate şi bilateralitatea leziunilor. Din păcate, nu este suficient de specifică pentru a fi utilizată ca metodă de screening. Într-un studiu efectuat la King's College Hospital din Londra, la un număr de 15.997 de examene ecografice (din care 338 – 2,3% – au fost interpretate ca anormale) au fost raportate numai 5 cancere ovariene, din care trei tumori borderline. Pentru a diagnostica aceste cinci cazuri au fost efectuate 326 de laparotomii. În mod evident valoarea predictivă pozitivă a fost mult sub limita considerată acceptabilă.

S-a afirmat că, dată fiind rezoluţia sa superioară, ecografia transvaginală ar putea reprezenta o opţiune alternativă. În 1993 De Priest şi colab. (de la Departamentul de oncologie al Universităţii din Kentucky) au prezentat rezultatele unui studiu pe 3.220 de femei postmenopauzale. Intervenţia chirurgicală a fost efectuată la 44 de bolnave cu examene anormale, cu următoarele rezultate: au fost diagnosticate două cazuri în stadiul I, 1 caz în stadiul III B şi 41 de examene histopatologice au fost benigne (din care 21 de chistadenoame seroase). Dat fiind că unii anatomopatologi consideră chistadenoamele seroase ca având un anumit risc de transformare malignă, îndepărtarea acestora ar putea aduce un beneficiu suplimentar. În acest studiu sensibilitatea a fost de 100%, specificitatea 98,7%, iar valoarea predictivă pozitivă de 6,7% (au fost necesare 15 laparotomii pentru a diagnostica un caz de cancer ovarian).

Analiza datelor ecografice cu privire la modificările fluxului sangvin intraovarian (Doppler color) ar putea ameliora acurateţea diagnostică a ecografiei transvaginale, reducând rata rezultatelor fals negative. Se ştie că neovascularizaţia şi modificările de impedanţă a fluxului sangvin pot contribui la diagnosticul diferenţial tumoare benignă – tumoare malignă). Ovarele normale şi tumorile benigne nu prezintă semne de neovascularizaţie; tumorile benigne au un index de pulsabilitate diferit de cel al cancerelor ovariene (inclusiv a celor precoce).

CA-125

Având în vedere că aproximativ 50% dintre femeile cu cancere ovariene în stadiile I şi II au titruri serice ale CA-125 mai mari decât 65 U/ml, s-a sugerat utilizarea CA-125 ca test de screening. Din păcate CA-125 este crescut într-o serie de afecţiuni benigne (vezi tabelul de mai jos) şi maligne nonovariene (în special cancere digestive), ceea ce afectează specificitatea testului. Aceasta este valabilă în special pentru femeile premenopauzale. Numai 0,5% dintre femeile în vârstă de peste 50 de ani au valori de peste 65 UI/ml; rata

Scanned with OKEN Scanner

rezultatelor fals pozitive pentru valorile intermediare este inacceptabilă. La pacientele cu valori ale CA-125 mai mari de 30 U/ml se recomandă determinări secvențiale ale markerului plus examen genital și ecografie transabdominală periodică (la 6 luni). Dacă la momentul examenului ulterior titrul CA-125 se dublează sau crește peste 95 U/ml sau dacă examenul clinic sau/și ecografic pun în evidență o masă anexială, se recomandă laparotomie. Într-un studiu suedez efectuat pe 5.550 de femei în vârstă de peste 40 de ani (Einhorn și colab., 1992) din 175 de paciente cu niveluri crescute ale markerului au fost diagnosticate (s-a decis efectuarea laparotomiei utilizând criteriile enunțate mai sus) șase cancere ovariene (două în stadiul IA, două în stadiul II B și două în stadiul III). Trei femei au dezvoltat cancer ovarian deși aveau markeri normali.

Cauze nemaligne de creștere a CA-125

Ginecologice	Neginecologice
Afecțiuni inflamatorii pelvine	Hepatită activă
Adenomioză	Pancreatită acută
Tumori ovariene benigne	Hepatită cronică
Endometrioză	Ciroză hepatică
Chisturi ovariene funcționale	Colită
Sindrom Meigs	Insuficiență cardiacă congestivă
Menstruație	Diverticuloză
Hiperstimulare ovariană	Diabetul zaharat prost controlat
Mioame uterine	Ascite nemaligne
	Pericardită
	Pneumonie
	Poliarterită nodoasă
	Lupus eritematos sistemic
	Afecțiuni renale

Pentru femeile sub 50 de ani CA-125 > 35 U/ml are o specificitate de 97%, iar la cele peste 50 de ani aceasta atinge 99%. La valori > 95 U/ml specificitatea este de 99,8% pentru ambele grupe de vârstă.

Screeningul multimodal

Într-un studiu efectuat pe 22.000 de femei (fără antecedente heredocolaterale de cancer ovarian), publicat în 1994, Jacobs și colab. au investigat utilizarea combinată a CA-125 și a ecografiei transabdominale. La valori inițiale ale CA-125 > 30 U/ml, protocolul prevedea efectuarea examenului ultrasonic, iar pacientele cu ecografii modificate au fost supuse intervenției chirurgicale. 41 de femei au fost considerate ca având screening pozitiv și dintre acestea 11 au fost diagnosticate cu cancer ovarian. Valoarea predictivă pozitivă a fost de 26,8% pentru toate stadiile (diagnosticarea cancerului ovarian în stadiile III și IV nefiind însă de natură să prelungească supraviețuirea), dar de numai 9,8% pentru stadiile I-II (aproape de nivelul minim acceptabil, pentru care beneficiile oferite de diagnosticul precoce depășesc incovenientele legate de morbiditatea și costurile laparotomiilor negative).

Noi markeri

Utilizarea mai multor markeri ar putea ameliora valoarea predictivă pozitivă a screeningului. În ultimii ani au fost identificați câțiva candidați promițători.

OCA *(ovarian-associated carcinoma antigen)* are o sensibilitate diagnostică apropiată de cea a CA-125, dar o sensibilitate mai mică.

M-CSF *(macrophage colony-stimulating factor)* ar putea juca un rol atât în screening, cât și în monitorizarea răspunsului terapeutic. Niveluri crescute ale M-CSF au fost găsite la 40% dintre pacientele cu cancer ovarian în evoluție și CA-125 în limite normale, iar o parte dintre pacienții cu laparotomie de second-look pozitivă au niveluri crescute ale M-CSF.

OVX-Tis, un anticorp monoclonal produs recent, s-a dovedit a fi complementar CA-125 în diagnosticul bolii minime reziduale postchimioterapie.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea simultană a CA-125, M-CSF şi a OVX-Tis oferă o sensibilitate diagnostică înaltă (de 98%), cu o specificitate moderată (de 49%).

Conferinţa de Consens din 1994 a NIH (National Institute of Health) cu privire la screening-ul pentru cancerul ovarian a stabilit o serie de concluzii şi recomandări.

1. Nu s-a demonstrat deccamdată că utilizarea largă a modalităţilor curente de screening (CA-125 şi ecografia) ar reduce mortalitatea prin cancer ovarian şi morbiditatea legată de tratamente. Screening-ul de rutină duce la creşterea numărului intervenţiilor chirurgicale inutile, cu riscurile şi costurile respective. Tehnicile de screening disponibile trebuie utilizate doar în trialuri clinice pentru a le verifica eficienţa diagnostică şi a le estima impactul asupra mortalităţii. Femeile cu risc crescut (având cel puţin o rudă de gradul I cu cancer ovarian, ceea ce corespunde unui risc de aproximativ 5%) trebuie luate în consideraţie cu prioritate. Identificarea şi validarea unor modalităţi de screening eficace este absolut necesară, având în vedere rezultatele terapeutice obţinute în stadiile III şi IV FIGO.

2. La femeile supuse unei intervenţii chirurgicale pelvine, îndepărtarea ovarelor elimină aproape în totalitate riscul de a dezvolta cancer ovarian (rămâne un risc minimal de a dezvolta carcinomatoza peritoneală). Pentru femeile premenopauzale nu trebuie neglijate riscurile ooforectomiei (osteoporoza, bolile cardiovasculare); estrogenoterapia le poate însă minimiza.

Diagnosticul bolii clinice

Majoritatea tumorilor ovariene epiteliale se manifestă clinic într-o manieră similară. Pe măsură ce se dezvoltă, comprimă structurile pelvine, determinând apariţia unor simptome ca polakiuria, constipaţia, dispareunia, discomfortul pelvin („senzaţie de plenitudine" locală). Sângerarea exteriorizată vaginal apare mai frecvent la femeile aflate în premenopauză; la aceasta se pot asocia menstruaţii abundente, neregulate sau, dimpotrivă, amenoreea. Când diametrul ovarian depăşeşte 12-15 cm (în medie) masa tumorală iese din pelvis. În această etapă pacientele observă cel mai des mărirea de volum a abdomenului (pe care o atribuie adesea creşterii în greutate, iar la femeile perimenopauzale asocierea mărire de volum a abdomenului – amenoree poate fi interpretată ca sarcină) şi/sau diverse simptome gastrointestinale: senzaţie de saţietate precoce, anorexie, senzaţie de vomă, scădere ponderală, dureri abdominale nesistematizate, tulburări de tranzit intestinal. Aceste simptome determină rareori prezentarea la medic, fiind considerate expresia unor tulburări gastrointestinale minore. Simptomatologia de tip dispeptic face ca, adesea, primul medic contactat să fie internistul. Durerile pelvine sau abdominale persistente şi neexplicate ne obligă să luăm în consideraţie diagnosticul de tumoare ovariană. Durerea mai poate apărea şi prin alte mecanisme: creştere rapidă a diametrului (cu distensie capsulară), torsiunea pediculului vascular (simulând clinic apendicita acută), hemoragia intrachistică, ruptura tumorii. Intervenţiile chirurgicale efectuate în aceste ocazii oferă şansa unui diagnostic precoce. Frecvenţa relativă a câtorva dintre simptomele întâlnite în cancerul ovarian este prezentată în tabelul următor.

Uneori debutul clinic aparent se face printr-o paraneoplazie: dematomiozită, tromboflebită migratorie, degenerescenţă cerebeloasă.

Rareori, simptomele de prezentare ţin de boala metastatică.

Un examen pelvin corect şi complet este esenţial pentru diagnosticul cancerului ovarian. Vezica urinară şi rectul trebuie să fie golite, iar musculatura pelvină şi abdominală relaxate. Chiar în condiţii optime, tumorile ovariene mici pot scăpa nediagnosticate, în special la pacientele obeze, iar în cazul unui examen echivoc sau negativ la o pacientă simptomatică, ecografia este obligatorie. Deşi masele ovariene pot fi evaluate prin palpare bimanuală abdominovaginală, palparea bimanuală rectovaginală poate aduce informaţii suplimentare. Ea permite evaluarea suprafeţei uterine posterioare, a ligamentelor uterosacrate, a fundului de sac al lui Douglas şi a parametrelor. Poate fi diagnostică pentru tumorile ovariene mici, evaluează nodularitatea fundului de sac şi afectarea septului rectovaginal. Uterul este de

Scanned with OKEN Scanner

obicei distinct, putând face însă o masă comună cu anexa afectată. În marea majoritate tumorile ovariene sunt poziționate posterouterin, putând avea însă și poziție anterioară sau abdominală.

Examenul ovarelor nu poate face un diagnostic diferențial de certitudine benign/malign, oferind însă anumite elemente de probabilitate. Masele ovariene unilaterale, chistice, mobile, cu diametru mai mic de 10 centimetri este mai probabil să fie benigne, iar cele solide, bilaterale, fixate și cele mai mari de 10 centimetri este mai probabil să fie maligne. Paradoxal, tumorile chistice ce ocupă întreg abdomenul sunt adesea chistadenoame mucinoase sau tumori borderline (cu malignitate mică). Deși prezența ascitei este de obicei un argument în favoarea malignității, ea nu este patognomonică. Ascita poate fi prezentă (în afara patologiei medicale cunoscute) și în endometrioză (chiar ascită hemoragică !), chisturi tecoluteinice și în diverse tumori ovariene benigne (fibroame, tecoame, tumori Brenner). Delimitarea unei mase ovariene mari este de obicei simplu de realizat, însă diferențierea clinică a ascitei de chisturile ovariene mari poate fi dificilă. În decubit dorsal, nota timpanitică a intestinului subțire trebuie să fie centrală la pacientul cu ascită și laterală atunci când distensia este secundară tumorii. Spre deosebire de chisturile ovariene, ascita determină accentuarea herniei ombilicale. Diagnosticul diferențial poate fi tranșat ecografic.

În timpul perioadei reproductive, chisturile funcționale sunt destul de frecvente. Istoricul, examenul fizic, ecografia pelvină, determinarea CA-125 și testele de sarcină vor orienta decizia clinicianului. Chisturile simple, unilaterale, cu diametrul de până la 10 centimetri trebuie urmărite până la 4-6 săptămâni, chiar la pacientele care iau contraceptive orale, pentru a evita intervenții chirurgicale pentru foliculi fiziologici sau chisturi de *corpus luteus* (majoritatea regresează spontan în perioada de urmărire). Alte chisturi, inclusiv cele simple persistente, vor trebui operate.

Masele anexiale solide pot fi mioame pedunculate sau ale ligamentelor largi, tumori stromale sau tumori epiteliale maligne. Mioamele sunt de obicei ușor de identificat ecografic, cu excepția celor degenerate (care pot avea chiar configurația chistico-solidă specifică pentru tumorile maligne). Tumorile stromale solide tipice sunt fibrotecoamele sau tumorile Brenner.

*Principalele simptome ale cancerului ovarian**

Simptom	De la stadiul I a la II a		De la stadiul II b la IV	
	Număr	Procent	Număr	Procent
Mărirea abdomenului	46	26,8	46	24,3
Durere abdominală	29	16,9	20	10,6
Simptome gastrointestinale	25	14,5	46	24,2
Sângerare vaginală/leucoree	21	12,2	22	11,6
Disurie	17	9,9	9	4,7
Oboseală/febră	7	4,1	28	14,6
Tenesme rectale	3	1,8	0	0
Tumefierea sânilor	3	1,8	0	0
Dispnee	3	1,8	15	7,9
Fără simptome	18	10,2	4	2,1
Total	172		190	

*După Flamm și colab. (1988)

Scanned with OKEN Scanner

La examenul genital au consistență dură, și ariile de calcificare sunt frecvente. În toate cele trei cazuri, valorile CA-125 pot fi crescute; valorile peste 200 U/ml sunt mai frecvent atinse sau depășite în carcinoame (excepție pot face tumorile benigne solide însoțite de ascită). Pentru diferențierea benign/malign valoarea predictivă pozitivă a ecografiei este de 38%, iar valoarea predictivă negativă de 96% (atât pentru femeile aflate în premenopauză, cât și pentru cele postmenopauzale). Valoarea determinării CA-125 ca unic element de diagnostic este limitată, în special la bolnavele premenopauzale. Valoarea predictivă a CA-125 este crescută de asocierea cu trombocitoza (Chalas, 1992). Într-un studiu prospectiv, Roman și colab. (1997) au arătat că 99% dintre pacientele premenopauzale și 100% dintre cele postmenopauzale au tumori benigne atunci când examenul clinic (tumori mobile, cu contur regulat), markerii tumorali și ecografia transvaginală (mai puțin de 25% din structură cu aspect solid, fără vegetații) nu ridică suspiciuni. Atunci când toți cei trei indicatori au prezentat modificări suspecte, 77% dintre tumorile premenopauzale și 83% dintre cele postmenopauzale s-au dovedit a fi maligne.

Diferențierea clinică masă anexială/masă pelvină poate fi dificilă. Prima etapă presupune diferențierea cauzelor ginecologice de cele neginecologice. Acestea din urmă pot fi neoplazice (cel mai des gastrointestinale – tumori ale colonului, apendicelui, intestinului subțire, dar și tumori retroperitoneale și cancere ovariene metastatice) sau nonneoplazice (abcese diverticulare sau de apendice, rinichi pelvin, boala Crohn). Elementele ce susțin diagnosticul de tumoare gastrointestinală (în afara simptomelor gastrointestinale) sunt anemia feriprivă, sângerarea ocultă și creșterea nivelului CEA (CA-125 având valori normale). O masă dură, fixă, lateralizată sugerează tumoarea retroperitoneală (sarcom sau limfom), în special dacă se extinde în spațiul paravaginal și/sau pararectal. Pentru diagnosticul diferențial examenul CT poate fi util. Bilateralitatea, nodularitatea la nivelul fundului de sac Douglas, prezența ascitei și/sau a pleureziei susțin diagnosticul de tumoare ovariană secundară.

Examenul fizic nu trebuie limitat la pelvis. Ganglionii periferici sunt adesea afectați (în special cei inghinali, axilari și supraclaviculari). Metastazele la distanță pot determina simptomatologii de organ diverse. Semnele clinice pot fi expresia producției anormale de hormoni (androgeni, estrogeni sau corticoizi) sau a diverselor sindroame paraneoplazice. Nu trebuie omisă nici posibila prezență a unor cancere mamare sau colonice, sincrone sau metacrone cu cel ovarian.

Valoarea diagnostică a ecografiei și a determinării markerilor tumorali (în primul rând a CA-125) a fost deja discutată. Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) nu sunt folosite în diagnosticul de rutină al cancerului ovarian. Deoarece oferă o evaluare mai precisă a dimensiunii unor metastaze la distanță (pulmonare sau hepatice) sau a maselor tumorale pelvine, pot fi folosite în monitorizarea răspunsului terapeutic (în special în cadrul unor trialuri clinice, în care măsurarea precisă a volumului tumoral înainte și după tratament este importantă). Limfangiografia permite detectarea afectării limfatice cu o mare acuratețe (> 90%). Date fiind complianța scăzută a bolnavilor pentru această procedură și dificultățile legate de interpretare (presupune o mare experiență din partea radiologului), este rareori folosită. Evaluarea pre sau postterapeutică a adenopatiilor pelvine și lombaortice se poate face prin CT. Utilizarea altor metode radiologice de investigare variază în funcție de simptomatologie și de examenul fizic inițial. Tomografia computerizată cerebrală și scintigrafia cerebrală sunt folosite numai la pacienții cu simptomatologie sugestivă, dată fiind raritatea metastazelor cerebrale, mai ales la debut. Examinarea radiologică a tractului gastrointestinal nu este indicată la femeile premenopauzale, decât în prezența simptomelor sugerând obstrucție intestinală. În postmenopauză, dată fiind probabiltatea mai mare a cancerelor colorectale (ce pot avea simptomatologie de debut asemănătoare cancerelor ovariene), irigografia sau

Scanned with OKEN Scanner

proctosigmoidoscopia pot fi necesare pentru diagnosticul diferențial.

Stadializare

Sistemul de stadializare propus de FIGO reflectă înțelegerea istoriei naturale și a modului de diseminare a cancerului ovarian.

Stadiul, definit ca extensie a bolii în momentul diagnosticului, poate fi stabilit numai prin laparotomie cu explorarea minuțioasă a tuturor zonelor de risc. Elementele unei bune explorări sunt prezentate în tabelul de mai jos. O incizie longitudinală mediană largă este necesară pentru o bună vizualizare a întregii cavități abdominale (inclusiv a suprafeței inferioare a diafragmului). În cazul în care lichidul de ascită este prezent, acesta trebuie prelevat și trimis pentru examen citologic. Dacă nu există lichid de ascită, citologia se va recolta prin lavaj peritoneal; specimene separate trebuie recoltate din pelvis, din firidele parietocolice și de la nivelul suprafeței inferioare a diafragmului (în 50-75 ml de ser fiziologic). Masele anexiale încapsulate trebuie excizate intacte pentru că ruptura capsulară duce la diseminarea celulelor maligne în cavitatea peritoneală, înrăutățind prognosticul. Modalitatea clasică de diseminare a cancerului ovarian fiind cea prin implantare peritoneală, toate suprafețele peritoneale trebuie inspectate și palpate cu grijă, mai ales dacă boala pare limitată la pelvis. Orice arie suspectă trebuie biopsiată, iar aderențele trebuie notate și marcate, putând reprezenta arii de boală microscopică ocultă. Dacă examenul cavității abdominale pare normal, se vor efectua biopsii la întâmplare din zonele de risc și omentectomie. Biopsierea ganglionilor lomboaortici și a celor pelvini poate confirma sau infirma diseminarea limfatică.

Elementele stadializării chirurgicale:
- incizie verticală;
- lavaje peritoneale multiple;
- eliminarea tumorii intacte;
- explorare abdominală completă;
- îndepărtarea ovarelor restante, a uterului și tubelor;
- omentectomie;
- biopsii ganglionare;
- biopsii peritoneale randomizate, inclusiv diafragmatice.

Atunci când procedurile de stadializare sunt riguros respectate, un număr semnificativ de cazuri aparent localizate (peste 30%) vor fi încadrate în stadiul III (boală cu extensie abdominală). Terapia postchirurgicală fiind orientată de stadiul anatomic, substadializarea implică subtratare, cu impact negativ asupra intervalului liber de boală și a supraviețuirii.

PROGNOSTIC

Stadiul chirurgical, volumul bolii reziduale după intervenția chirurgicală, gradul de diferențiere tumorală, nivelul CA-125 pre și postoperator, vârsta și indicele de performanță al bolnavei sunt cei mai cunoscuți factori de prognostic. O serie de factori moleculari sunt încă supuși investigației.

Stadiul tumoral

Există o puternică corelație între stadiul chirurgical și rata supraviețuirii la 5 ani. Diferențele de supraviețuire pentru pacientele cu același stadiu FIGO raportate în diverse studii reflectă modificarea procedurilor de stadializare (în studiile mai vechi substadializarea determinată de incorecta evaluare a extensiei abdominale a bolii fiind frecventă). Astfel, pentru stadiul I seriile mai vechi au o rată de supraviețuire de 60-80%; în cele mai noi supraviețuirea la 5 ani a fost de cca 90%. În mod similar, studiile inițiale pentru stadiul II raportau supraviețuiri la 5 ani între 10% și 40%; o bună parte din acești pacienți erau probabil substadializați. Atunci când procedurile actuale sunt aplicate, supraviețuirea la 5 ani atinge 80%. Pentru stadiile III și IV supraviețuirea la 5 ani este de 15-20% și respectiv 5%.

Scanned with OKEN Scanner

Stadializarea cancerului ovarian (FIGO 1986)

Stadiul	Descriere
Stadiul I	Boală limitată la ovare
Stadiul Ia	Boală limitată la un ovar; fără tumoare pe suprafața externă; capsula intactă; citologie negativă
Stadiul Ib	Boală limitată la ovare; fără tumoare pe suprafața ovarelor; fără ruptură capsulară; citologie negativă
Stadiul Ic	Tumoare în stadiul Ia sau Ib cu tumoare pe suprafața ovarelor sau ruptură capsulară sau citologie pozitivă
Stadiul II	Boală cu extensie pelvină
Stadiul IIa	Extensie sau metastaze uterine sau/și tubare
Stadiul IIb	Extensie la alte țesuturi pelvine
Stadiul IIc	Tumoare stadiul IIa sau IIb cu tumoare pe suprafața ovariană sau ruptură capsulară sau citologie pozitivă
Stadiul III	Tumoare cu implanturi peritoneale în afara pelvisului sau/și afectare ganglionară retroperitoneală sau inghinală; implanturi tumorale la nivelul capsulei hepatice
Stadiul IIIa	Tumoare cu diseminare peritoneală abdominală microscopică
Stadiul IIIb	Tumoare cu diseminare peritoneală macroscopică, nici un implant cu diametrul mai mare de 2 cm
Stadiul IIIc	Implanturi abdominale cu diametru mai mare de 2 cm sau/și afectare a ganglionilor retroperitoneali sau inghinali
Stadiul IV	Metastaze la distanță; metastaze ale parenchimului hepatic; pleureziile cu citologie malignă

Volumul bolii reziduale după intervenția chirurgicală

Supraviețuirea se corelează cu volumul bolii reziduale după intervenția chirurgicală citoreductivă (vezi tabelul următor). Majoritatea studiilor retrospective publicate indică dimensiunea celei mai mari mase reziduale ca parametru esențial. Pacientele cu citoreducție optimală (nici o masă tumorală reziduală mai mare de 2 cm) au o supraviețuire net mai bună decât cele cu citoreducție suboptimală (în unele studii, diferența depășește 22 de luni). Relativ recent, Heintz și colab. au demonstrat că numărul maselor reziduale este un factor de prognostic independent și, conform acestui studiu, la pacienții cu o singură masă reziduală șansele de a obține prin chimioterapie postoperatorie remisiunea histologică completă sunt mai mari. Citoreducția optimală ar ameliora rata de răspuns la chimioterapie prin creșterea fracției tumorale proliferative.

Corelația între volumul bolii reziduale și supraviețuire

Autor	Supraviețuirea (luni)	
	Optimală*	Suboptimală*
Hacker 1983	18	6
Vogl 1983	40	16
Delgado 1984	45	16
Pohl 1984	45	16
Conte 1985	25	14
Posada 1985	30	18
Sutton 1989	45	23
Louie 1986	24	15
Redman 1986	37	26
Neijt 1987	40	21
Hainsworth 1988	72	13
Piver 1988	48	21
MEDIE	39	17

*Conform definiției originale a autorului (între sub 1 cm și sub 2 cm)

Scanned with OKEN Scanner

Pentru același stadiu clinic, prognosticul se diferențiază în funcție de volumul tumoral preterapeutic. La pacientele cu volum tumoral prechirurgical mare, chiar în cazul obținerii citoreducției optimale, rata și durata remisiunilor complete obținute prin chimioterapie postoperatorie sunt semnificativ mai mici decât la cele cu volum tumoral prechirurgical mic. Pentru stadiile III și IV FIGO, volumul tumoral prechirurgical ar putea să exprime agresivitatea bolii (pacientele cu volum tumoral mai mic având cancere mai puțin agresive biologic).

Subtipul histologic și gradul diferențierii tumorale

Gradul de diferențiere este un factor de prognostic important pentru pacienții cu boala localizată. Supraviețuirea la 5 ani în stadiul I este de 90% pentru tumorile bine diferențiate, tratate exclusiv chirurgical. Supraviețuirea pacientelor cu tumori slab diferențiate, tratate exclusiv chirurgical, este semnificativ mai mică, indicând necesitatea unui tratament postoperator.

Tipul histologic pare să aibă o semnificație prognostică redusă. Faptul că, în anumite serii, supraviețuirea pacientelor cu adenocarcinoame mucinoase este mai bună decât a celor cu adenocarcinoame endometrioide și seroase pare să reflecte mai curând predominanța formelor bine diferențiate în primul grup.

Nivelul CA-125 pre și postoperator

Nivelul seric preoperator al CA-125 se corelează cu volumul tumoral, nefiind un factor de prognostic independent. Nivelurile ridicate ale CA-125 anticipează o rată redusă a citoreducției optimale, cu impact negativ în ceea ce privește supraviețuirea.

Nivelul CA-125 postoperator are o semnificație mai mare, fiind un factor de prognostic independent la pacienții cu și fără boală reziduală. În plus, urmărirea sa în dinamică permite evaluarea răspunsului la chimioterapie. Într-un studiu (Rustin și colab., 1989) valori ale CA-125 > 100U/ml, după a treia serie de chimioterapie, s-au corelat cu o supraviețuire în medie mai mică de 7 luni; pentru valori < 10 U/ml supraviețuirea la 5 ani a fost de peste 50%.

Aneuploidia

Este un factor de prognostic independent, putând fi utilizat în stadiile I și II FIGO pentru selectarea pacienților cu risc crescut de recidivă, care ar putea beneficia de terapie adjuvantă. Datele lui Gajewski arată pentru stadiul I o supraviețuire la 10 ani de 100% la pacientele cu tumori diploide și de numai 58% la cele cu tumori aneuploide. Dintre intervențiile de second-look, 94% dintre cele pozitive au fost aneuploide. În caz de second-look negativ rata recidivei pentru tumorile diploide a fost 0% (!) față de 43% pentru cele diploide. Și în stadiile avansate (III și IV) ploiditatea se corelează cu agresivitatea: supraviețuirea la 5 ani este de 45% pentru tumorile diploide față de numai 20% în cazul celor aneuploide.

Factori genetici și biologici

În cancerele ovariene epiteliale alterări ale oncogenelor și ale genelor supresoare, în particular a p53, sunt relativ frecvente. Mutația p53 se asociază cu prognosticul nefavorabil. Hiperexpresia acesteia este rară în stadiile I și II, ca și în tumorile borderline.

Nivelul crescut al EGF-R *(Epidermal Growth Factor Receptors)* se corelează cu riscul de avansare a bolii.

Nivelul compușilor AND – săruri de platină

Sărurile de platină sunt printre cele mai active droguri utilizate în chimioterapia cancerelor ovariene. După administrarea de cisplatin sau carboplatin intravenos nivelul compușilor ADN-sare de platină poate fi măsurat prin metoda

Scanned with OKEN Scanner

ELISA (intratumoral sau la nivelul leucocitelor din sângele periferic). Valorile mari anticipează rate de răspuns ridicate, permițând o evaluare a chimiosensibilității *in vivo*.

TRATAMENT

Metode terapeutice

Chirurgia

Obiectivul intervenției chirurgicale este îndepărtarea tumorii primare și a tuturor metastazelor peritoneale. Atunci când fertilitatea nu constituie o preocupare atât anexa, cât și uterul sunt îndepărtate (excepții se pot face în stadiul I FIGO). Ovarul controlateral trebuie excizat (poate fi afectat în cadrul bolii primare și chiar dacă nu este afectat, riscul de apariție a unei tumori metacrone este considerabil, mai ales în cazul neoplasmelor seroase și endometriale). Histerectomia trebuie efectuată pentru că: (1) uterul poate fi afectat de metastaze limfatice; (2) poate fi sediul unei tumori endometriale primare; (3) pot exista implanturi seroase; (4) pacientele cu cancer ovarian au risc crescut de a dezvolta neoplasme mulleriene primare, în special endometriale; (5) poate fi excizat fără o creștere semnificativă a riscului operator. În plus, examinările pelvine ulterioare (de urmărire) sunt mai ușor de efectuat în absența uterului, iar eventuala terapie hormonală cu tamoxifen nu mai este grevată de riscul metroragiei sau/și al neoplaziei endometriale.

Cu ocazia intervenției primare se realizează și stadializarea, iar stadiul clinic este un element esențial pentru alegerea strategiei terapeutice postchirurgicale. Din păcate, aceasta este frecvent incorect efectuată; conform unui studiu de control publicat de Mc Gowan în 1985 procedura a fost incompletă în 65% dintre cazurile operate de chirurgi generaliști și în 48% dintre cazurile operate de ginecologi fără pregătire oncologică. Aceasta trebuie să includă explorarea sistematică (vizuală și palpatorie) a peritoneului pelvin și abdominal; o atenție deosebită trebuie acordată fundului de sac Douglas, firidelor parietocolice, hemidiafragmului drept, recesului Morisson și ganglionilor retroperitoneali. Orice leziune suspectă trebuie biopsiată. În absența acestui gen de leziuni, trebuie efectuate biopsii din ariile de risc (mai sus menționate) și omentectomie.

Disecția completă a ganglionilor retroperitoneali în cazul bolii limitate la pelvis nu a demonstrat vreun beneficiu terapeutic, dar se recomandă biopsierea lor.

Multe paciente sunt diagnosticate în stadii avansate. Pentru majoritatea tumorilor solide, intervenția chirurgicală agresivă se justifică numai dacă rezecția este completă (chirurgie radicală). Pentru cancerele ovariene epiteliale ale ovarului există însă o serie de argumente teoretice și dovezi clinice în favoarea chirurgiei citoreductive (de *debulking*). Îndepărtarea maselor tumorale mari *(bulky)* poate ameliora calitatea vieții pacientului, reducând consecințele metabolice ale tumorii și crescând capacitatea acestuia de a-și menține statusul nutrițional. Aceste efecte cresc capacitatea bolnavului de a tolera chimioterapia.

Mai important, *debulking*-ul poate crește chimiosensibilitatea tumorilor restante. Masele tumorale mari sunt prost vascularizate, creându-se astfel sanctuare farmacologice, în care expunerea celulară la citostatice se face la concentrații neadecvate. În plus, tumorile mari au o funcție proliferativă redusă (cu o proporție mare de celule în faza G0 a ciclului celular, ceea ce crește rezistența la chimioterapie). Conform modelului matematic al lui Goldie și Coldman, rezistența la tratamentul citostatic se dezvoltă, cel puțin în parte, ca urmare a mutațiilor spontane (a căror rată este proporțională cu dimensiunea tumorii). Citoreducția ar scădea rata acestor mutații, diminuând probabilitatea apariției clonelor resistente.

Munnell este cel care a introdus conceptul de „efort chirurgical maximal", raportând în 1968 primele rezultate în acest sens. Rezultatele sale au fost confirmate în 1969 de Declos și Quinlan.

Scanned with OKEN Scanner

Griffith a fost primul chirurg care a cuantificat boala reziduală și a corelat-o cu supraviețuirea. El a arătat că rata supraviețuirii variază în funcție de dimensiunea maselor tumorale reziduale. Supraviețuirea pacientelor cu tumori reziduale având diametrul > 1,45 cm a fost de numai 12,7 luni, față de 39 de luni în lotul cu citoreducție optimală (au fost incluse paciente cu neoplasme ovariene stadiul II și III FIGO, iar chimioterapia postoperatorie s-a făcut cu melfalan). În 1978, Young și colab. au raportat primul trial clinic întâmplător de polichimioterapie nebazată pe săruri de platină versus monochimioterapie alchilantă. El a arătat că rata răspunsurilor clinice și histologice complete a fost considerabil mai mare la bolnavele cu citoreducție optimală. Rezultatele au fost confirmate în multe alte studii.

Majoritatea studiilor referitoare la impactul citoreducției optimale primare a inclus atât paciente cu tumori stadiul III FIGO, cât și pe cele cu boală metastatică (stadiul IV), fără a face o subanaliză stadială. În absența unor date definitive recomandăm citoreducția optimală numai la pacientele la care încadrarea în stadiul IV s-a făcut prin pleurezie malignă metastatică.

Pentru stadiile avansate, procentul pacientelor cu citoreducție primară optimală variază (în diverse studii) între 20% și 35%. S-a pus problema dacă citoreducția optimală ar putea fi realizată după chimioterapie de inducție (3-4 serii). Mai multe studii au demonstrat că la peste 50% dintre bolnave s-a putut efectua citoreducție optimală *(interval debulking surgery)*. Dintre pacientele cu citoreducție optimală, la mai mult de jumătate continuarea chimioterapiei a condus la remisiune chirurgicală completă. Nu doar rata remisiunilor este ameliorată; un trial european de dimensiuni mari, publicat în 1995 (van der Burg Mel, van Lent M, Buyse M), a demonstrat o creștere semnificativă a intervalului în care boala nu este prezentă și a supraviețuirii la bolnavele cu citoreducție optimală secundară.

Morbiditatea chirurgiei de citoreducție optimală poate fi considerabilă. Durata medie a intervenției este de 3-4 ore, pierderea de sânge de cca 950-1600 ml, rata complicațiilor majore între 6,7 și 38%, iar mortalitatea intraoperatorie de 1-2%. La bolnavii având o condiție medicală proastă (lichidul de ascită în cantitate mare, malnutriție severă cu albuminemie < 2,8g/dl și pierderea ponderală > 10-15%, vârsta > 75 de ani, afecțiuni medicale severe), este preferabil ca citoreducția optimală să se încerce după chimioterapie neoadjuvantă.

Amploarea intervenției și riscurile legate de ea vor fi astfel diminuate. Vor fi preferate regimurile mai puțin agresive (eventual chiar monoterapie cu carboplatin).

Rolul radioterapiei

Tehnicile de iradiere includ iradierea externă și pe cea intraperitoneală. Iradierea trebuie să includă atât pelvisul, cât și abdomenul, iar planul de tratament se bazează pe analiza pattern-ului recurențelor după iradierea pelvină a pacientelor cu cancere ovariene epiteliale stadiile I – II FIGO operate.

Pentru iradierea externă se folosesc două tehnici. În cazul celei clasice (cu câmpuri largi), doza totală de 2500-3000 cGy se administrează în 5-6 săptămâni. Rinichiul (și eventual lobul drept hepatic) vor fi protejate de la 2000-2500 cGy. Principalele reacții adverse acute sunt senzația de vomă și vărsăturile; uneori acestea din urmă sunt atât de severe încât obligă la întreruperea iradierii. În multe centre, iradierea se realizează prin tehnica *moving strip*. Câmpul de iradiere este împărțit în segmente contigue de 2,5 cm. El va fi mărit cu o „fâșie" *(strip)* la fiecare 2 zile (utilizându-se atât câmpul anterior, cât și cel posterior) până când se ating 10 cm. Segmentul de 10 cm este extins cu câte 2,5 cm la fiecare 2 zile, până ce și ultima felie este iradiată. În același timp, câmpul de iradiere este redus cu câte 2,5 cm la 2 zile, iar în ultimele 2 zile este iradiată numai ultima fâșie. Rinichiul și ficatul vor fi protejate (la aceeași doză ca și pentru tehnica anterioară). Utilizând această tehnică, fiecare fâșie abdominală va fi iradiată anterior și posterior cca 8 zile prin fasciculul principal și 4 zile prin „penumbră" (în total 12 zile). Doza

Scanned with OKEN Scanner

totală (tele Co 60) este de 2600-2800 cGy şi reprezintă echivalentul a 4000 cGy administraţi prin iradiere abdominală totală. Iradierea se face cu o etalare mai mică decât în primul caz şi, dat fiind că se iradiază câmpuri mai mici, toxicitatea este diminuată. Pentru ambele tehnici, după încheierea iradierii abdominale se administrează un boost pelvin de 2000-3000 cGy.

Pe măsură ce chimioterapia postoperatorie şi-a dovedit eficienţa, utilizarea radioterapiei s-a redus. Pattern-ul de diseminare a cancerului ovarian face iradierea dificilă; volumul de iradiat este mare, ca şi radiosensibilitatea ţesuturilor sănătoase. Tumorile reziduale de dimensiuni mari (> 20 cm) sunt dificil de controlat. O serie de factori limitatori de doză sunt menţionaţi mai jos.

Factori limitatori de doză ai iradierii:

– toleranţa intestinului subţire (enterită radică);
– toleranţa rinichilor (nefrită radică);
– toleranţa ficatului (hepatită radică);
– peritonita adezivă;
– depresia medulară.

În majoritatea instituţiilor s-a abandonat iradierea pacientelor cu boală reziduală postchirurgicală importantă *(bulky)*, aceasta efectuându-se numai dacă nici o tumoare restantă nu depăşeşte 2 cm (vezi tabelul). Un studiu efectuat de către Smith şi colab. la M. D. Anderson Cancer Centre nu a demonstrat nici o diferenţă a ratei de supravieţuire între lotul iradiat (prin tehnica *moving strip)* şi cel chimiotratat (monochimioterapie cu agent alkilant); toxicitatea a fost însă mai mare în primul caz.

Corelaţia dimensiune tumorală – doză tumoricidă în cancerul ovarian epitelial

Dimensiunea tumorii (cm)	Doza tumoricidă (cGy)
> 2 cm	5000-6000
0,5-2 cm	4500-5000
< 0,5 cm	2500-3000

GOG a investigat posibilitatea asocierii radioterapie-chimioterapie, într-un studiu în care se urmăresc 4 direcţii (iradiere ca unică modalitate de tratament, chimioterapie ca unică modalitate de tratament, radioterapie precedând iradierea, chimioterapie precedând iradierea). Nu s-a găsit nici o diferenţă de supravieţuire între acestea.

Studiile retrospective arată că radioterapia postoperatorie prelungeşte supravieţuirea pacietelor cu cancere ovariene epiteliale stadiul II FIGO (vezi tabelul următor).

Nu există studii de faza a III-a care să compare rezultatele obţinute prin chimioterapie cu cisplatin cu cele obţinute prin iradiere la pacienţii cu stadiul I şi risc scăzut şi intermediar. Datele retrospective sunt discutabile, studiile de radioterapie fiind mai vechi (când procedurile de stadializare nu aveau aceeaşi acurateţe, conducând adesea la substadializare).

Radioterapia în stadiul II FIGO

Studiul	Număr de pacienţi		Supravieţuire la 5 ani(%)	
	Chirurgie singură	Chirurgie + Iradiere	Chirurgie singură	Chirurgie + Iradiere
Van Orden	8	22	25	36,4
Barr, Cowel Chattfield	27	91	33	48
Kant şi Mc Kay	32	36	28,2	52,8
Munnel	16	61	0	40
Clark	6	51	16,7	31,4

Scanned with OKEN Scanner

Iradierea se poate realiza şi prin folosirea radioizotopilor. Au fost folosiţi atât fosfatul cromic radioactiv (emiţător de radiaţii beta, cu timp de înjumătăţire 14,2 zile), cât şi aurul radioactiv (care emite şi radiaţii gama, cu timp de înjumătăţire 2,7 zile). Penetranţa eficientă maximală a radiaţiei fiind de numai 4-5 mm, sunt utilizaţi doar în boala minimă reziduală. Ambii agenţi sunt captaţi de macrofagele seroasei, care îi transportă şi la nivelul ganglionilor retroperitoneali şi mediastinali. Probabilitatea eradicării metastazelor ganglionare este redusă, iar studiile efectuate arată că ganglionii afectaţi (spre deosebire de cei neafectaţi) nu captează izotopul. S-a estimat că, prin această metodă, suprafeţele peritoneale vor primi cca 7000 cGy, iar omentul 6000 de cGy. Dacă distribuţia intraperitoneală liberă poate fi asigurată (nu există aderenţe/cloazonări) fosfatul cromic este agentul de elecţie, având un timp de înjumătăţire mai mare. Pentru o distribuţie cât mai uniformă, frecventa schimbare a poziţiei (cu utilizarea poziţiei Trandelemburg) este necesară. Distribuţia va fi verificată fluoroscopic sau radiografic. Administrarea se va face la 3-6 săptămâni după laparotomie.

Într-un studiu efectuat de Pezner şi colab., rata supravieţuirii la 5 ani obţinută prin administrare intraperitoneală de P32 a fost de 87% pentru stadiul Ia, 73% pentru stadiul Ib, 67% pentru stadiul Ic, 67% pentru stadiul IIa, 67% pentru stadiul IIb (cu boală minimă reziduală) şi 40% pentru stadiul IIc. Rata recurenţei a fost de 24%. Rezultatele sunt inferioare celor obţinute prin chimioterapie adjuvantă, iar toxicitatea locală este considerabilă.

Chimioterapia

Alegerea citostaticelor se va face în funcţie de obiectivul tratamentului. Atunci când obiectivul este paliaţia, se urmăreşte ameliorarea simptomelor (prin scăderea volumului tumoral) cu un minimum de toxicitate. Atunci când scopul este vindecarea sau supravieţuirea de lungă durată, aşa cum este adesea cazul chiar în cancerul ovarian avansat, un tratament mai agresiv, cu o toxicitate mai mare, este considerat acceptabil.

Chimioterapia reprezintă tratamentul standard pentru paciente având cancer ovarian cu extensie dincolo de pelvis (stadiile III şi IV FIGO), fiind însă indicată şi în stadii mai precoce, cu risc de recidivă crescut (tumorile stadiul Ia şi Ib slab diferenţiate, tumorile stadiul Ic şi stadiul II indiferent de gradul de diferenţiere).

Monochimioterapia

Mai mulţi agenti alkilanţi şi nealkilanţi şi-au demonstrat eficacitatea în cancerul ovarian (vezi tabelul). Majoritatea drogurilor nealkilante a fost testată după eşecul agenţilor alkilanţi, astfel încât ratele lor de răspuns ar putea fi subestimate.

Cancerul ovarian – rata de răspuns prin monochimioterapie

Agent	Nr. pacienţi	Rata de răspuns
Melfalan*	1108	40
Ciclofosfamidă*	541	40
Clorambucil*	388	50
Cisplatin	190	32
Carboplatin	82	24
Doxorubicin	102	33
Hexametilmelamină	208	21
Metotrexat	34	18
Mitoxantrone	46	26
Iproplatin	89	36
Mitomycin C	43	23
Etoposide	42	31
Paclitaxel	1000	22

*Rezultate la pacienţi anterior netrataţi; în seriile mai vechi, criteriile de răspuns nu au fost foarte stricte.

(i) Melfalanul şi ciclofosfamida

În urmă cu douăzeci de ani, monochimioterapia cu agenţi alkilanţi reprezenta tratamentul standard. Ratele de răspuns pentru agenţii alkilanţi variază între 10% şi 70%. Într-un studiu

Scanned with OKEN Scanner

retrospectiv (o metaanaliză ce a inclus peste 2000 de paciente cu cancere ovariene avansate) rata medie a răspunsului a fost de cca 40%, iar supraviețuirea în medie de 12-14 luni. În trialuri clinice, nici un agent alkilant nu și-a demonstrat superioritatea asupra celorlalți.

În anii '60-'70 Melfalanul a fost utilizat pe scară largă (administrat oral – 0,25 mg/kg oral zilele 1-4, la fiecare 6 săptămâni sau 10 mg/zi 5 zile consecutive la interval de 4 săptămâni; o doză de menținere bine tolerată este de 2-4 mg oral). La ora actuală, puțini chimioterapeuți mai utilizează melfalanul (la acei pacienți care nu acceptă toxicitatea unui tratament mai agresiv). Anorexia, greața și vărsăturile sunt de obicei minimale, iar alopecia apare rar. Toxicitatea limitativă de doză este cea hematologică; aceasta este însă de obicei graduală, rapid reversibilă și de intensitate mică.

Actualmente, cel mai folosit agent alkilant este ciclofosfamida (de obicei, ca parte a unei combinații).

Administrată oral, 50-100 mg/m^2/zi 14 zile sau intravenos 750 mg/m^2 la fiecare 3 săptămâni, este bine tolerată. Mielosupresia este toxicitatea limitativă de doză, nadirul survenind de obicei între zilele 7-14. O altă reacție adversă majoră este cistita hemoragică; apărând în funcție de timpul de expunere a mucoasei vezicale la acroleină (un metabolit al ciclofosfamidei). La dozele mai sus menționate, ea poate fi prevenită printr-o bună hidratare.

(ii) Cisplatinul

Cisplatinul (CDDP) este printre cei mai activi agenți utilizați în tratamentul cancerului ovarian. El acționează ca agent alkilant și de intercalare, formând legături intra și interlanțuri. După 24 de ore, 95% din cisplatin este legat de proteinele plasmatice; numai cisplatinul liber este activ. Fracțiunea liberă este eliminată renal.

Principalele reacții adverse sunt greața, vărsăturile, nefrotoxicitatea, ototoxicitatea, tulburările hidroelectrolitice, reacțiile alergice, neurotoxicitatea, mielotoxicitatea (de obicei ușoară sau medie). Doza obișnuită este de 50-100 mg/m^2, administrată intravenos. Administrarea se face prin perfuzie intravenoasă cu durată de 4 ore a 1 l de ser fiziologic, cu o prehidratare de 1 l (ser fiziologic sau glucoză 5%). În următoarele 12 ore se recomandă o posthidratare cu 2 l de ser fiziologic. Severitatea reacțiilor adverse ca și faptul că administrarea sa necesită internarea (pentru hidratarea parenterală) a stimulat căutarea unor corespondenți mai puțin toxici.

(iii) Carboplatinul

Carboplatinul (CBDCA) este un analog mai puțin toxic al cisplatinului. Neurotoxicitatea, ototoxicitatea și nefrotoxicitatea sunt adesea minimale sau absente. Mielosupresia, în special trombocitopenia, este toxicitatea limitativă de doză. Eliminarea CBDCA se face mai ales renal.

În majoritatea trialurilor, dozarea CBDCA s-a făcut în funcție de suprafața corporală. Afectarea funcției renale poate duce la creșterea concentrației plasmatice și, implicit, a toxicității, iar adaptarea dozei la funcția renală previne riscul supradozării. Doza trebuie ajustată în funcție de calcularea AUC *(area under the plasma concentration by time curve).*

Doza (mg) = ținta AUC x (rata filtrării glomerulare [GFR] + 25)

Formula arată că doza trebuie scăzută la pacienții cu funcție renală afectată și că ea poate fi crescută la bolnavele cu clearance renal crescut. AUC-ul este de 5 mg/ml min. pentru pacienții tratați și de 7 mg/ml/min. pentru cei netratați anterior. Rata filtrării glomerulare este apreciată în funcție de clearance-ul creatininei, calculat conform formulei Cockroft.

Cl creat ml/min. = (140 – vârsta [ani] x greutatea [kg]) x 0,85/72 x (creatinină serică [mg/dl])

Clearance-ul /ml/min = doza/mg/AUC (mg ml -1 min.l).

Scanned with OKEN Scanner

Mai multe studii aleatorii au arătat că doza de 400 mg/m^2, administrată lunar, este echivalentă dozei de 100 mg/m^2/lună de cisplatin. În cancere ovariene stadiul III şi IV FIGO, rata de răspuns a fost de 57% (din care 27% remisiuni complete histologice). Valorile corespunzătoare în loturile cu CDDP au fost de 72% şi respectiv 25%. Nu a fost nici o diferenţă între cele două direcţii în ceea ce priveşte supravieţuirea sau intervalul în care boala nu s-a manifestat. CDDP a fost mai nefrotoxic decât CBDCA. CBDCA a fost mai mielosupresiv, provocând mai frecvent tromocitopenii (fără a creşte însă incidenţa episoadelor hemoragice). Întrucât metaanalizele trialurilor de faza a III a nu au arătat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte supravieţuirea, mai mulţi investigatori au sugerat înlocuirea de rutină a CDDP cu CBDCA.

Alţi oncologi apreciază datele obţinute ca fiind insuficient de concludente, apreciind că CBDCA nu trebuie să înlocuiască CDDP în tratamentul bolii potenţial curabile (de volum mic). Ei recomandă utilizarea sa în două situaţii: (1) la acei pacienţi care răspund la CDDP, dar la care toxicitatea acută a acestuia face imposibilă continuarea tratamentului şi (2) la pacienţii cu recădere după o remisiune completă, având neuropatii sau/şi surditate severă, imputabile toxicităţii cumulative a CDDP.

(iv) Paclitaxelul (Taxolul)

Paclitaxel-ul (Taxolul) este un produs natural extras din scoarţa de *Taxus brevifolia*. Drogul creşte polimerizarea tubulinei, stabilizând reţeaua celulară microtubulară şi afectând formarea fusului mitotic.

Mielosupresia (în primul rând neutropenia) este toxicitatea limitativă de doză a Paclitaxelului. Alte reacţii adverse sunt reacţiile de hipersensibilitate, mialgiile, artralgiile, alopecia totală, diareea, greaţa, vărsăturile, mucozita, aritmiile cardiace şi neuropatiile periferice (afectând în primul rând propiocepţia). Taxolul nu este nefrotoxic, putând fi administrat chiar dacă funcţia renală este compromisă (mai puţin de 10% este eliminat prin urină, predominând excreţia biliară).

Paclitaxelul este activ la pacientele cu tumori rezistente la sărurile de platină; la aceşti bolnavi rata de răspuns este de cca 22%. În medie supravieţuirea este de aproximativ 8,8 luni. Doza utilizată în primele studii a fost de 135 mg/m^2 în perfuzie intravenoasă de 24 de ore, iar studiile ulterioare par să sugereze o creştere a ratei răspunsului o dată cu mărirea dozei. Scurtarea timpului de administrare permite utilizarea medicamentului la pacienţii ambulatori. Un studiu europeano-canadian, publicat în 1993 (Rowinsky EK şi colab.), a arătat fezabilitatea creşterii dozei (la 175 mg/m^2) şi scăderii intervalului de administrare (de la 24 ore la 3 ore). Doza mai mare a fost bine tolerată şi a condus la o prelungire a timpului până la progresie. Toxicitatea medulară în termeni de neutropenie a fost mai mică; neutropenia este însă mai severă (fiind întâlnită la peste 50% dintre pacienţi).

(v) Docetaxelul (Taxotereul)

Docetaxelul este un produs de semisinteză (înrudit structural cu paclitaxelul), obţinut prin prelucrarea extractului din *Taxus baccata*. Doza recomandată este de 100mg/m^2, administrată la interval de 3 săptămâni. Excreţia renală este scăzută, astfel încât poate fi utilizat şi la pacienţii cu funcţia renală compromisă.

Taxotereul are un spectru de toxicitate diferit de cel al Taxolului; toxicitatea cutanată este mai frecvent întâlnită (eritrodisplazie palmară şi plantară) ca şi retenţia de fluide (inclusiv ascită şi pleurezie). Alopecia este constantă. Toxicitatea limitativă de doză este neuropenia. Neurotoxicitatea şi cardiotoxicitatea sunt rarisime, iar reacţiile de hipersensibilitate sunt întâlnite doar uneori. Premedicaţia cu Dexometazonă reduce mult frecvenţa episoadelor de retenţie fluidică şi (în mai mică măsură) a reacţiilor adverse cutanate.

În patru trialuri clinice de faza a II-a incluzând 327 de pacienţi evaluabili, ratele de răspuns au variat între 17% şi 36%. Într-un trial clinic al EORTC, rata de răspuns la pacienţii

Scanned with OKEN Scanner

rezistenți la săruri de platină a fost de cca 24%. Rezultatele sunt foarte promițătoare, iar comparația cu taxolul (în combinație cu săruri de platină în linia I sau în monoterapie în linia a II-a, după eșecul tratamentului cu săruri de platină) în termeni de eficiență și tolerabilitate este absolut necesară.

(vi) Gemcitabina (Gemzar)

Gemcitabina este un analog nucleozidic ce are o mare asemănare structurală cu citozin arabinozida.

Într-un studiu multicentric de linia a II-a, incluzând în majoritate (90%) pacienți rezistenți la săruri de platină, rata de răspuns a fost de cca 19%. Profilul de toxicitate a fost remarcabil, toxicitățile severe fiind rare.

(vii) Etoposidul (VP-16)

Etoposidul (VP-16) este un agent fazodependent. Din acest motiv, extinderea duratei tratamentului poate ameliora rezultatele (mai multe celule tumorale intrând în perioada vulnerabilă). Administrarea orală cronică de VP-16 permite obținerea unei rate de răspuns de cca 21% la pacienții rezistenți la săruri de platină. Toxicitatea a fost minimă; etoposidul oral pare să fie un agent util în situații de paliație. Doza recomandată este de 50 mg/m^2/zi pentru 21 de zile; doza maximă tolerată este de 60 mg/m^2/zi.

(viii) Inhibitori de topoizomerază I

Topoizomerazele sunt enzime nucleare cu funcții importante în timpul replicării celulare. Topoizomeraza I induce rupturi monocatenare, dar și reuniri ale dublului helix. Inhibarea acestor procese poate avea efecte citotoxice importante. Cei mai cunoscuți inhibitori de topoizomerază sunt CPT-11 (irinotecantul) și topotecanul. Topotecanul administrat în doză de 1,5 mg/m^2/zi timp de 5 zile (la interval de 21 de zile) permite obținerea unei rate de răspuns de 14-20%, cu o durată medie a răspunsului de cca 9 luni. Toxicitățile principale sunt neutropenia (în 25% dintre cazuri febrilă) și cele cutanate (rash maculopapular pruriginos). Reacțiile adverse cutanate necesită tratament cu corticosteroizi.

Topotecanul este capabil să inducă răspunsuri la pacienți cu cancer ovarian rezistent la cisplatin, carboplatin și placlitaxel. Chiar la pacienții cu prognostic deosebit de nefavorabil (majoritatea cu recidivă în primele 6 luni de la prima linie de tratament și având tumori cu diametru mai mare de 5 cm), s-a obținut o rată a răspunsului de cca 13%. Într-un studiu la întâmplare realizat pentru faza a III-a, comparând topotecanul (1,5mg/m^2/zi administrat în 30 de min. timp de 5 zile) cu Paclitaxelul (175 mg/m^2 administrat în 3 ore) la pacienții cu progresie sub combinații bazate pe săruri de platină, rata de răspuns a fost de 23% în primul lot și 14% în cel de-al doilea. Timpul până la progresie a fost de 8 luni în cazul topotecanului și de 4 luni în cazul paclitaxelului. Aceste date sugerează, pentru prima dată în istoria tratamentului cancerului ovarian, posibilitatea prelungirii duratei supraviețuirii prin chimioterapie de linia a II-a. Topotecanul merită o explorare și ca agent de linia I.

(ix) Ifosfamida

Ifosfamida 1,2 g/m^2/zi – 5 zile, cu protecție de mesna administrată la pacienți rezistenți la săruri de platină, a oferit o rată a răspunsului de cca 20% (din care 7% remisiuni complete).

Polichimioterapia

Demonstrarea eficacității cisplatinului la pacienții tratați anterior a stimulat conceperea unor trialuri clinice întâmplătoare menite să stabilească locul cisplatinului în polichimioterapia pacienților chimionaivi.

GOG a organizat un trial clinic de mari dimensiuni (incluzând de 227 de pacienți), menit să compare eficiența regimurilor incluzând sau nu cisplatinul (combinația Ciclofosfamidă + Doxorubicină + Cisplatin versus combinația Ciclofosfamidă + Doxorubicin). Rata de răspuns complet a fost pentru primul regim de 51%, față de numai 26% în cea de-a doua combinație. Regimul CAP a fost superior și în ceea ce privește durata medie a răspunsului (14,6 luni față de 8,8 luni), intervalul în care boala nu se manifestă (13,1 luni față de 7,7 luni) și supraviețuirea globală (15,7 față de 9,7 luni).

Scanned with OKEN Scanner

Rolul agenților adiționali, în particular al doxorubicinei, a fost de asemenea investigat în mai multe trialuri clinice. GOG a comparat combinația ciclofosfamidă + cisplatin cu regimul PAC (cisplatin + adriamină + ciclofosfamidă). Rata remisiunii histologice complete a fost similară (30% vs 33%) în cele două regimuri. Nu au fost diferențe semnificative nici în ceea ce privește intervalul liber de boală (22,7 versus 24,6 luni). În aceste condiții, combinația ciclofosfamidă + cisplatin a devenit regimul standard. Studii ulterioare au indicat un ușor beneficiu în termeni de supraviețuire pentru combinația incluzând antraciclină (între 5% și 7% pentru anii 2-6 de urmărire); interpretarea acestor studii este controversată, dat fiind că nu s-au comparat regimuri echitoxice.

Carboplatina este o sare de platină de generația a doua, care în trialurile clinice de faza I s-a dovedit a fi mai puțin nefrotoxică, neurotoxică și emetogenică decât cisplatinul. Absența nefrotoxicității permite administrarea în condiții ambulatorii (nemaifiind necesară hidratarea parenterală prelungită). Toxicitatea limitativă de doză este mielosupresia, manifestată în primul rând ca trombocitopenie. Studii prospective au demonstrat că la doze echivalente (400 mg/m^2 de carboplatin pentru 100 mg/m^2 de cisplatin) utilizate în monochimioterapie rezultatele terapeutice sunt comparabile atât ca rată de răspuns, cât și în ceea ce privește intervalul liber de boală și supraviețuirea. Mai multe trialuri clinice prospective au comparat regimurile conținând cisplatin cu cele pe bază de carboplatin. Trialurile SWOG și NCI nu au evidențiat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește rezultatele obținute prin combinațiile ciclofosfamidă + cisplatin, respectiv ciclofosfamidă + carboplatin. Profilul de toxicitate a fost superior pentru regimul CTX + CBDCA (în ceea ce privește toxicitatea digestivă, otică, renală și neurală). Mielosupresia a fost însă mai mare în brațul CTX + CBDCA, fără însă a crește incidența infecțiilor și a complicațiilor hemoragice.

Durata optimală a terapiei cu regimuri bazate pe săruri de platină nu a fost încă stabilită. Cele mai multe studii nu par să indice diferențe semnificative statistic în ceea ce privește supraviețuirea, dacă se efectuează 12 serii de chimioterapie în loc de 6. O analiză retrospectivă efectuată la MD Anderson Cancer Center (Gershenson și colab.) pare să favorizeze prelungirea tratamentului la pacienții cu risc crescut.

Pentru obținerea rezultatelor terapeutice optimale, respectarea intensității dozei de platină rămâne cel mai important factor. Doze de cisplatin > 100 mg/m^2 sunt asociate cu o toxicitate inacceptabilă (în primul rând neurologică). Dozele recomandate pentru combinația Cisplatin – Ciclofosfamidă sunt de 75 mg/m^2, respectiv 750 mg/m^2.

După administrea intravenoasă, carboplatina este rapid excretată renal. Din acest motiv AUC-ul (aria sub curba concentrație – timp) va fi mai mare la pacientele cu rata filtrării glomerulare (RFG) mai mică. Toxicitatea hematologică a CBDCA se corelează cu AUC-ul. Calvert a dezvoltat o formulă de individualizare a dozei menite să minimizeze toxicitatea: doza (mg) = AUC x RFG + 25. Pentru combinația CBDCA + CTX dozele recomandate sunt de 350 mg/m^2 (corespunzând unei AUC de 6-7) și respectiv de 600 mg/m^2.

Dintre noile medicamente, cel mai promițător s-a dovedit a fi Taxolul, utilizat inițial ca agent de linia a 2-a (la pacientele cu rezistență primară sau secundară la săruri de platină, definită ca progresie a bolii sub tratament sau recidivă la mai puțin de 6 luni de la încheierea chimioterapiei). Rata de răspuns a fost de 37% (incluzând 18% remisiuni clinice complete). Intervalul în care boala nu s-a manifestat a fost de 4,2 luni, iar supraviețuirea medie de 16 luni. Toxicitățile majore au fost alopecia, mielosupresia (manifestată în primul rând ca neutropenie), mialgiile și neuropatia periferică. În trialurile inițiale, doza administrată a variat între 110 și 175 mg/m^2 (în perfuzie continuă, 24 de ore). Doza de 250 mg/m^2 (cu

Scanned with OKEN Scanner

suport de G-CSF) permite creşterea ratei răspunsului obiectiv până la cca 48%.

Date fiind rezultatele obţinute în linia a II-a, s-a trecut la utilizarea sa în linia I. Protocolul GOG 111 (vezi tabelul) a comparat regimul devenit clasic (cisplatin 75 mg/m^2 + ciclofosfamidă 750 mg/m^2 administrate la 3 săptămâni) cu combinaţia Taxol 135 mg/m^2 în perfuzie continuă de 4 ore, urmat de Cisplatin 75 mg/m^2.

În termeni de eficienţă terapeutică, studiul cu Taxol a obţinut o rată de răspuns superioară (77% vs 64%), din care 54% răspunsuri clinice complete (faţă de numai 33% în lotul martor). Intervalul liber de boală şi supravieţuirea au fost semnificativ mai mari în cazul utilizării de Taxol. În baza acestui studiu combinaţia Taxol + Cisplatin a devenit „standardul de aur" în tratamentul de primă linie al cancerului ovarian epitelial avansat.

Studiile ulterioare au adus modificări în ceea ce priveşte administrarea. S-a demonstrat că administrarea în perfuzie de 3 ore (cu respectarea premedicaţiei de rigoare) reduce incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate şi mielotoxicitate (fiind în acelaşi timp mai uşor de administrat). Rata de răspuns şi intervalul în care boala nu se manifestă au fost mai mari pentru doza de 175 mg/m^2; toxicitatea neurologică a fost însă mai mare. Pentru a reduce toxicitatea neurologică se preferă asocierea Taxol – Carboplatin. În trialuri clinice de faza I/II rata de răspuns pentru combinaţia Taxol – Carboplatin a fost de cca 67%.

Alegerea chimioterapiei de linia a II-a „chimioterapie de salvare" în cazul eşecului combinaţiei Taxol + sare de platină rămâne o problemă dificilă. Pacienţii care nu răspund la chimioterapia iniţială sau care recidivează după răspunsul iniţial au un prognostic peiorativ; nici unul dintre aceste 2 grupuri nu are o rată de vindecare semnificativă. Totuşi, ratele de răspuns şi durata remisiunilor diferă semnificativ. La pacienţii cu remisiune completă după terapia iniţială cu regimuri bazate pe săruri de platină şi interval liber de boală > 6 luni, tratamentul cu carboplatin permite o rată de răspuns de cca 30%. Bolnavii pot fi retrataţi şi cu cisplatin; carboplatina are însă un profil de toxicitate mai bun, iar o bună parte dintre aceşti pacienţi are încă neuropatii terapeutice reziduale. Dacă la primele serii de tratament cu carboplatin apare mielosupresia severă, se preferă revenirea la cisplatin. O alternativă poate fi combinaţia Taxol + Carboplatin.

Pacienţii care nu răspund la chimioterapia de linia I cu Cisplatin sau Cisplatin + Taxol şi cei care recad în mai puţin de 6 luni de la încheierea tratamentului trebuie încurajaţi să participe la trialuri clinice. Agenţii cei mai promiţători sunt Hycamtinul, Taxotereul, Ifosfamida, Caelyxul, Etoposidul şi Hexametilmelamina.

Hycamtinul (Topotecan), un inhibitor de topoizomerază I, are o rată de răspuns la pacienţii rezistenţi la săruri de platină de 20-30%, iar la un procent semnificativ de bolnavi (30-50%) se înregistrează o stabilizare a bolii. Durata medie a răspunsului este de cca 26 de săptămâni, iar supravieţuirea medie de cca 60 de săptămâni. Doza recomandată este de 1,5 mg/m^2/zi – 5 zile, la interval de 3 săptămâni.

Taxotereul (Docetoxel), un agent înrudit cu Taxolul, a înregistrat în linia I rate de răspuns similare acestuia. Faptul că nu are rezistenţă încrucişată cu Taxolul îl recomandă inclusiv la

Protocolul GOG 11

Obiectivele studiului	Taxol+ Cisplatin	Ciclofosfamidă + Cisplatin
Răspuns global	77%	64%
Răspuns patologic	26%	19%
Interval liber de boală (luni)	18	12,9
Supravieţuirea liberă de boală (luni)	37,5	24,4

Scanned with OKEN Scanner

bolnavele care au făcut tratament de linia I cu Taxol + Cisplatin. Doza recomandată este de 100 mg/m^2/zi – 5 zile la 3 săptămâni. Rata de răspuns este de 15-20%, cu o durată medie a răspunsului de cca 7 luni.

Caelyxul (doxorubicina încorporată lipozomal) în doze de 50 mg/m^2 administrată la 4 săptămâni oferă o rată de răspuns de cca 20%, cu o durată medie a răspunsului de cca 28 de săptămâni.

Hexametilmelamina (200 mg/m^2 – 14 zile/lună/oral) oferă o rată de răspuns de cca 15%, asemănătoare cu cea a etoposidului oral.

Un subiect intens dezbătut este cel al chimioterapiei intraperitoneale. Capacitatea chimioterapiei intraperitoneale de a controla acumularea lichidului de ascită este cunoscută încă din 1950. Epoca modernă a chimioterapiei intraperitoneale începe însă la sfârșitul anilor '70, când obiectivul tratamentului devine din paliativ, curativ. Caracteristicile anatomico-fiziologice ale cavității peritoneale și proprietățile chimice ale unor agenți citostatici sugerează avantaje farmacologice pentru calea peritoneală față de cea sistemică. Administrarea intraperitoneală (utilizând un cateter semipermanent Tenckhoff) este posibilă la majoritatea pacientelor. Totuși, la un procent semnificativ de bolnave (20-30%) distribuția uniformă a dializatului ce conține drogul (evaluată CT) este imposibilă, din cauza aderențelor și cloazonărilor.

Avantajul farmacologic (definit ca raportul dintre concentrația peritoneală maximă și concentrația plasmatică maximă sau ca raportul AUC peritoneal/AUC plasmatic) variază de la 7 pentru metotrexat până la 1000 pentru mitoxantronă și paclitaxel (vezi tabelul).

Cisplatinul prezintă un interes deosebit, dat fiind că administrarea intraperitoneală permite și realizarea unor concentrații plasmatice eficace terapeutic. În aceste circumstanțe, straturile externe ale tumorii ar fi expuse concentrațiilor înalte realizate la nivelul cavității peritoneale, iar „miezul" – cisplatinului din circulația sistemică.

Aproximativ 1/3 din pacientele cu boală reziduală la second-look au fost găsiți cu remisiune completă la a 3-a laparotomie. Pentru cele cu boală microscopică reziduală după chimioterapia de inducție, administrarea intraperitoneală a permis obținerea unei supraviețuiri globale de peste 4 ani. Rezultatele au fost obținute la pacientele cu răspuns parțial la chimioterapia de inducție cu cisplatin intravenos.

O abordare interesantă constă în administrarea secvențială a chimioterapiei sistemice și a celei peritoneale. Maekmon (1991) a raportat o

Avantajele farmacologice ale chimioterapiei intraperitoneale

Agent	Raportul între concentrația peritoneală și cea plasmatică a drogului	
	Vârf	AUC
Cisplatin	20	12
Carboplatin	-	18
Melfalan	93	65
Adriamicin	474	-
Mitomycin	71	-
Mitoxantrone	-	1400
5-FU	298	367
Metotrexat	92	100
Paclitaxel	-	1000

Scanned with OKEN Scanner

rată a remisiunii complete de 47%, utilizând o strategie terapeutică constând în chirurgie citoreducțională, chimioterapie sistemică cu cisplatin și citoreducție secundară, urmată de cisplatin intraperitoneal.

Hormonoterapia

În cancerele ovariene epiteliale au fost încercate diverse terapii hormonale. Similaritățile dintre cancerul endometrial și cancerul ovarian endometrial au sugerat folosirea agenților progestaționali. Interesul clinic pentru terapia hormonală a fost amplificat prin descoperirea faptului că multe tumori ovariene au receptori estrogenici și androgenici. Au fost deschise mai multe trialuri clinice, incluzând pe lângă progestative antiestrogeni, antiandrogeni și analogi de gonadotropin releasing hormon GnRh.

Rata de răspuns pentru progestative a fost de 15%.,

Rate similare de răspunsuri au fost obținute cu leuprolide acetat (17%) și ciproteron acetat (16%). Două studii au raporat rate de răspuns de 17-18% pentru tamoxifen. Într-un studiu GOG rata răspunsurilor clinice complete a fost de 10%, iar doza utilizată a fost de 40 mg/zi, fracționată în două prize. Opt din cele nouă paciente cu remisiune completă aveau niveluri ridicate ale receptorilor estrogenici.

Imunoterapia

Administrarea intraperitoneală de *Corynebacterium parsum* a produs regresii tumorale la unii pacienți cu volum mic al bolii reziduale.

Mai recent, s-a încercat administrarea intraperitoneală a interferonului alfa, singur sau în combinație cu cisplatin intraperitoneal. Răspunsuri obiective au fost observate la pacienții cu volum tumoral mic, cu rată de răspuns similară (39% vs 40%) pentru pacienții din cele două loturi.

Un trial clinic de imunoterapie adoptivă, IL 2 + celule LAK *(lymphokine activated killer cells)*, a evidențiat o anumită activitate clinică, obținută însă cu prețul unei toxicități (fibroză peritoneală) inacceptabile.

În studii de faza I/II se află utilizarea de anticorpi monoclonali împotriva markerilor de suprafață ai celulelor tumorale ovariene. La anticorpii monoclonali (care sunt netoxici) se atașează izotopi radioactivi (I 125 sau I 131) sau toxine (endotoxină de pseudomonas, lanțuri A de ricin).

Terapia genică, terapii biologice

Modificări ale genei supresoare p 53 sunt frecvente în cancerele ovariene. Diverse strategii de terapie genică având această țintă sunt în curs de explorare.

Oligonucleotide antisens și vaccinuri tumorale au intrat în studii de faza I.

Tendința cancerului ovarian de a rămâne limitat la nivelul cavității peritoneale îl face foarte potrivit pentru studiul manipulării genelor implicate în metastazare și angiogeneză. Carboxiamidomidozolul (un agent cu activitate antimetastatică în modele murine) este în curs de evaluare clinică.

Transducția „vectorilor de sinucidere" ca gena timidinkinazei a HSV (herpex simplex virus) în celulele tumorale le face sensibile la acțiunea citocidă a nucleozidei antivirale gancyclovir. Și celulele vecine, netransduse, sunt ucise când gancyclovirul este administrat celulelor transduse HSV – TK *(bystander effect)* printr-un mecanism insuficient înțeles.

Manipularea genei MDR 1 (*multiple drug resistance*) în sensul amplificării ei la nivelul celulelor măduvei hematogene ar putea permite mărirea dozelor de paclitaxel. Mai multe trialuri clinice sunt în curs.

Algoritmul terapeutic

Tratamentul tumorilor „borderline"

În ultimele 3 decenii s-au acumulat o serie de dovezi clare în sprijinul existenței unor tumori ovariene epiteliale ale căror caracteristici histologice și biologice le plasează între tumorile benigne și cele maligne. Acestea reprezintă cam 15% din totalul cancerelor ovariene, apar la vârste mai mici decât tumorile ovariene franc

Scanned with OKEN Scanner

maligne. Prognosticul lor este bun, iar rata de supraviețuire la 10 ani este de peste 95%.

În marea majoritate pacientele sunt diagnosticate în stadiul I FIGO – 70-85% în majoritatea studiilor. Cca 15-30% dintre bolnavi au boala extraovariană în momentul diagnosticului (50% dintre cazuri fiind în stadiul II și alte 50% în stadiul III). Tumorile în stadiul IV sunt extrem de rare.

Recurența și decesul survin relativ târziu (în unele cazuri chiar la 20 de ani de la diagnosticul inițial). Pe baza comportamentului lor biologic, mulți ginecologi recomandă chirurgie conservatoare, iar tratamentul postoperator este controversat.

a) Tratamentul tumorilor borderline localizate (stadiile I-II)

Chirurgia este modalitatea terapeutică principală, iar majoritatea pacientelor nu necesită tratament adjuvant și supraviețuirea la 5 ani este de 95-100%. Principiile stadializării utilizate în cazul tumorilor ovariene epiteliale maligne se aplică și pentru tumorile borderline.

Date fiind istoria naturală a bolii și faptul că majoritatea cazurilor apare la vârste fertile, s-a pus problema posibilității efectuării unor intervenții conservatoare. Pacientele diagnosticate în stadiul I (70-85% din totalul cazurilor) pot fi tratate prin ooforectomie unilaterală. Deși rata recidivei locale este mai mare decât pentru bolnavele tratate prin ooforectomie bilaterală + histerectomie (15%, față de 5%), chirurgia de salvare este eficientă, astfel încât ratele supraviețuirii sunt similare. La pacientele cu stadiul II se recomandă ooforectomie bilaterală + histerectomie.

Nu există nici o dovadă că tratamentul adjuvant (radioterapia sau chimioterapia) ar scădea frecvența recidivelor sau ar prelungi supraviețuirea.

b) Tratamentul tumorilor borderline stadiile II și IV

Cca 10-15% dintre pacientele cu tumori borderline au în momentul diagnosticului tumori în stadiile III-IV.

Tratamentul chirurgical trebuie să fie același ca în cazul tumorilor ovariene epiteliale maligne. Beneficiul tratamentului postchirugical nu a fost încă stabilit în mod clar.

Studiile retrospective arată un oarecare avantaj în termeni de supraviețuire pentru bolnavele la care s-a efectuat radioterapie sau chimioterapie postoperatorie. Mai mulți investigatori au încercat să evalueze rezultatele chimioterapiei postoperatorii (la pacientele cu rezecții incomplete) prin laparotomie. Rezultatele au fost contradictorii; s-au raportat rate de remisiune histologică completă între 0 și 40%!

Chiar fără tratament postoperator, supraviețuirea la 5 ani este de 65-90%; ulterior 25-30% dintre paciente vor deceda. Evoluția lungă sugerează că aceste neoplasme au o fracție de creștere mică, ceea ce ar explica relativa lor chimiorezistență.

Există totuși un subset de paciente cu evoluție agresivă și recurență rapidă. Dacă bolnavele cu tumori diploide au o supraviețuire la 15 ani de cca 70%, pentru cele cu tumori aneuploide supraviețuirea este de numai 20%.

GOG a inițiat un trial clinic pentru a defini istoria naturală și eficiența terapeutică a chimioterapiei postoperatorii în cazul tumorilor borderline avansate. După intervenția chirurgicală pacientele fără boală reziduală vor fi doar urmărite (și tratate numai în caz de evoluție clinică). Pacientele cu boală reziduală după intervenția primară vor fi de asemenea urmărite (ecografic și tomografic). Dacă nu există nici un semn de progresie la un an după intervenția chirurgicală inițială, se va efectua laparotomia de second-look.

Pacientele cu boala în evoluție (clinic, imagistic sau la intervenția de second-look) vor fi tratate cu melfalan; în caz de progresie se va trece la chimioterapie de linia a II-a cu Cisplatin. Pacientele cu boală reziduală și simptomatologie clinică după intervenția chirurgicală vor începe imediat chimioterapia. Rezultele acestui studiu ar putea aduce clarificări importante în ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

privește tratamentul postoperator al tumorilor ovariene borderline avansate.

Managementul tumorilor ovariene maligne

Tratamentul tumorilor stadiilor I și II

Tratamentul primar este cel chirurgical (vezi modalități de tratament: chirugia).

Tumorile în stadiul Ia și Ib, bine diferențiate, nu necesită tratament postoperator, recidiva fiind extrem de improbabilă.

Nu există încă un standard terapeutic pentru tumorile în stadiul Ia și Ib moderat diferențiate. Rata recidivei este de 15-25%. Este de preferat ca aceste paciente să efectueze tratamente adjuvante – radioterapie (externă sau intraperitoneală cu P 32 – vezi modalități terapeutice: radioterapia) pelvină sau chimioterapie în cadrul unor trialuri clinice. Într-unul dintre puținele trialuri clinice întâmplătoare (incluzând bolnave cu tumori stadiul Ia și Ib G1 și G2) Pecorelli și colab. (1994) raportează o rată de supraviețuire fără simptome de boală la 5 ani de 61% în grupul tratat exclusiv chirurgical și de 81% în grupul care a beneficiat de monochimioterapie cu cisplatin. Este de remarcat eficiența chimioterapiei de salvare (mai mare în lotul tratat exclusiv chirugical), care a egalizat practic ratele de supraviețuire din cele două direcții ale studiului. Din păcate, rezultatele nu au fost analizate și în funcție de gradul de diferențiere.

Tumorile stadiul Ia și Ib G3 și tumorile Ic necesită tratament adjuvant (în absența acestuia, rata recidivei depășește 30%). Rezultatele terapeutice obținute prin chimioterapie adjuvantă, radioterapie externă pelvină sau radioterapie intraperitoneală cu P 32, în termeni de interval liber de boală și supraviețuire, sunt asemănătoare. Toxicitatea este însă semnificativ mai mare în cazul radioterapiei intraperitoneale. Deși multe centre folosesc încă schema clasică (6 cicluri de ciclofosfamidă + cisplatin), tendința este de trecere la schema standard din cancerele ovariene avansate (Taxol + Cisplatin sau Taxol + Carboplatin).

Intervenția chirurgicală de second-look nu este recomandată la pacienții fără semne de evoluție clinică, imagistică și cu niveluri normale ale CA-125. Mai puțin de 5% dintre acești pacienți au laparatomii de second-look pozitive.

Recomandările menționate mai sus sunt valabile și pentru tumorile stadiul II FIGO.

Tratamentul tumorilor stadiul III și IV

După intervenția chirugicală (care trebuie să realizeze citoreducția optimală – vezi modalități terapeutice), chimioterapia postoperatorie este obligatorie. După studiul GOG 111 regimul Taxol + Cisplatin (6 cicluri la interval de 3 săptămâni) a devenit „standardul de aur". Combinația Taxol + Carboplatin permite obținerea unor rezultate asemănătoare, cu o toxicitate nonhematologică mai mică. Acest fapt este deosebit de important, toxicitatea hemologică a combinației Taxol + Cisplatin fiind substanțială atunci când Taxolul este administrat în perfuzie de 3 ore (vezi chimioterapia).

O alternativă interesantă, în special în cazurile în care s-a reușit o citoreducție optimală, e reprezentată de administrarea intraperitoneală de Cisplatin (100 mg/m^2), ciclofosfamida continuând să fie administrată intravenos (vezi chimioterapia intraperitoneală).

Monitorizarea răspunsului terapeutic și a toxicității tratamentului este esențială. Înainte de fiecare ciclu de chimioterapie trebuie efectuat un examen clinic general și local complet. Orice semn de evoluție reprezintă o indicație de modificare a tratamentului. Determinarea serială a CA-125 este foarte utilă; rapiditatea scăderii sau normalizării concentrației sale serice are valoare prognostică. Menținerea unui nivel ridicat al CA-125 după 2-3 serii de chimioterapie este predictivă pentru eșecul tratamentului.

Valoarea radioterapiei externe în cancerul ovarian avansat este limitată. Câmpul de iradiere trebuie să includă întreaga cavitate peritoneală; doza necesară pentru controlul bolii macroscopice reziduale (4000-4500 cGy pentru tumori între 0,5 și 2 cm) este substanțial mai mare decât doza maximă tolerată de rinichi și ficat (2500 cGy) și

Scanned with OKEN Scanner

decât doza la care pot apărea enterite radice severe (3000 Gy). Folosirea protecției pentru ficat și rinichi este de natură să reducă doza la nivelul zonelor respective, hemidiafragmul drept fiind un situs de diseminare peritoneală electivă. În majoritatea centrelor, radioterapia externă postoperatorie se mai folosește doar pentru cancerele ovariene epiteliale în stadiul III.

Radioterapia intraperitoneală este eficientă numai în cazul bolii minime reziduale (dată fiind penetranța limitată, de 4-5 mm, a radiației beta); distribuția uniformă a izotopului nu este ușor de realizat (un număr important de paciente cu stadiul III având aderențe și cloazonări), iar toxicitatea digestivă este semnificativă.

Managementul optimal după chimioterapia de inducție nu a fost încă stabilit, fiind la ora actuală o zonă de cercetare clinică activă.

La circa jumătate din pacienți se va obține o remisiune clinică completă (nici un semn clinic și imagistic de evoluție, niveluri serice normale ale CA-125). Totuși, numai circa o treime din pacienți vor avea laparatomii de second-look negative. Cel mai important factor de predicție a remisiunii complete histologice este volumul bolii reziduale după intervenția chirurgicală inițială. Pacienții cu citoreducție suboptimală au șanse de 4-5 ori mai mici de a atinge remisiuni complete chirurgicale; chiar dacă aceasta este obținută, riscul lor de recidivă este semnificativ mai mare. Global, 30-50% dintre pacienții cu remisiuni complete histologice vor recidiva.

Supraviețuirea pacienților care recidivează imediat după remisiunea completă este nesatisfăcătoare (vezi chimioterapia de salvare). Deși unii pacienți beneficiază de chimioterapie de linia a 2-a, la mai puțin de 10% se poate obține o remisiune clinică completă, iar supraviețuirea este în medie de < 1 an. Este evident că supraviețuirea ar putea fi substanțial îmbunătățită dacă s-ar reduce rata recidivei. Au fost studiate diverse strategii clinice de consolidare: chimioterapie sistemică, hormonoterapie sistemică, chimioterapie intraperitoneală, imunoterapie intraperitoneală, iradiere abdominală totală, radioterapie intraperitoneală. În momentul actual nu există nici o dovadă a eficienței acestor strategii.

Urmărirea postterapeutică și tratamentul recurențelor

Stabilirea diagnosticului precoce al recidivelor întâlnește aceleași dificultăți ca și diagnosticul precoce al bolii inițiale. Nu există o strategie terapeutică standard de urmărire a pacienților asimptomatici.

Examenul clinic nu poate diagnostica precoce recidivele.

Chiar tomografia computerizată nu detectează tumorile sub 2 cm diametru; rata rezultatelor fals pozitive este de asemenea semnificativă (sensibilitatea sa este în jur de 0,47, iar specificitatea de 0,87). Evident, acuratețea ecografiei pelviabdominale este semnificativ mai mică.

Determinarea serică a CA-125 poate diagnostica recidiva cu 4-6 luni înainte ca aceasta să devină clinică, iar valoarea predictivă a testului pozitiv este practic 100%. Pentru pacienții cu remisiune completă clinică după chimioterapia de inducție, se recomandă determinarea CA-125 la un interval de 3 luni. O creștere cât de mică trebuie să determine scăderea intervalului de măsurare la o lună. O creștere a CA-125 cu mai mult de 50% la două determinări consecutive este considerată ca fiind sugestivă pentru recidivă, mai ales dacă valoarea absolută depășește 100U/ml. Din păcate rata rezultatelor fals negative este destul de mare (cca 50%). Boala reziduală cu diametru < 2 cm determină rareori creșterea CA-125. Chiar recidive > 2 cm pot să nu determine creșterea CA-125 în circa o treime din cazuri.

Laparoscopia endoscopică a fost recomandată ca alternativă pentru laparotomia de second-look. Aceasta permite efectuarea majorității manevrelor chirurgicale diagnostice și terapeutice (inclusiv a disecției ganglionare retroperitoneale) necesare în cancerul ovarian. Inspecția cavității peritoneale este eficientizată de utilizarea dispozitivelor optice de mărire a imaginii, iar prelevarea citologiei peritoneale și a biopsiilor din situsurile de risc este relativ facilă. Morbiditatea procedurii este redusă, ca și durata

Scanned with OKEN Scanner

spitalizării. Examinarea intestinului este însă dificilă, iar palparea retroperitoneului eliminată; acuratețea diagnostică a laparoscopiei (în comparație cu cea a laparotomiei) rămâne o chestiune controversată. În majoritate, autorii sunt însă de acord că laparoscopia este procedura de elecție atunci când laparotomia este refuzată de pacientă sau când se anticipează prezența bolii reziduale peritoneale nerezecabile.

Adversarii laparotomiei de second-look atrag atenția asupra datelor care indică slaba corelație existentă între rezultatul negativ al acesteia și rata vindecării sau a remisiunilor prelungite. Într-un studiu publicat de Bolis (1996), rata de supraviețuire a pacienților cu laparatomii de second-look negative la 3, 5 și 8 ani a fost de 76%, 66% și respectiv 51%. Rezultatele cele mai slabe au fost înregistrate la pacientele cu citoreducție primară suboptimală (dimensiunea tumorilor reziduale > 1-2 cm); alți factori de risc pentru recidivă sunt pozitivitatea ganglionilor retroperitoneali și slaba diferențiere tumorală. Partizanii laparotomiei arată că în multe din studiile invocate procedurile diagnostice actuale nu au fost respectate, neefectuându-se biopsii din situsurile de risc dacă inspecția și palparea au fost negative; aceasta ar fi condus la supraestimarea frecvenței rezultatelor negative. Recidiva a fost diagnosticată după un interval mediu (postlaparotomie negativă) de cca 28 de luni. Atunci când laparotomia evidențiază boala reziduală microscopică rata recidivei este de 30-60%, iar pentru cei cu boala macroscopică de mici dimensiuni procentul urcă la peste 70%. Procentul pentru pacientele cu tumori reziduale mai mari de 2 cm la laparatomia de second-look, care supraviețuiesc mult timp, este extrem de redus.

Trialuri clinice conduse de Luesley și colab. (1988) și Nicoletto și colab. (1997) nu au arătat nici un beneficiu în termeni de supraviețuire pentru bolnavele la care s-a efectuat laparotomie de second-look, și este posibil ca numărul pacientelor care beneficiază de intervenția de second-look să fie prea mic pentru a avea un impact major asupra ratei supraviețuirii întregului grup (nu există nici un dubiu că unele paciente cu boală reziduală la laparotomia de second-look au fost vindecate prin citoreducție secundară și chimioterapie adițională). În afara trialurilor clinice (în care intervenția de second-look reprezintă o metodă de a estima rata remisiunii complete histologice), procedura este actualmente recomandată în toate cazurile în care datele obținute pot modifica managementul ulterior. Tratamentele de consolidare sau salvare disponibile reprezintă o problemă cheie; creșterea eficienței acestora va spori importanța laparotomiei de second-look. O altă problemă importantă este reprezentată de identificarea subseturilor de paciente care vor avea un beneficiu diagnostic și terapeutic maximal de pe urma acestei proceduri (și implicit a criteriilor lor de selecție).

Managementul pacientelor cu laparotomie de second-look negativă

Pentru pacientele cu stadii IIIb, IIIc și IV FIGO 6 cicluri de chimioterapie reprezintă probabil un tratament suboptimal (dată fiind rata relativ ridicată a recidivei ulterioare). La aceste paciente chimioterapia de consolidare (încă 3 cicluri) ar putea reduce rata recidivei, crescând intervalul liber de boală și supraviețuirea globală. Într-un trial de faza a II-a (publicat în 1997) Barakat și colab. au obținut creșterea ratei supraviețuirii utilizând o combinație de CDDP (administrat intraperitoneal) și VP-16.

După o intervenție de second-look negativă, bolnavii trebuie monitorizați. Dat fiind că majoritatea recidivelor se produce în primii 3 ani, intervalul de examinare în această perioadă trebuie să fie mai mic (3 luni). Orice creștere a CA-125 (care trebuie dozat la fiecare control) trebuie confirmată prin determinări seriale; dacă situsul recurenței nu poate fi identificat, laparotomia exploratorie trebuie luată în considerație. Se recomandă efectuarea unei ecografii pelviabdominale cu prilejul fiecărei vizite. Radiografia toracică trebuie efectuată anual (ca și mamografia), iar CT pelviabdominală la fiecare 6 luni.

Scanned with OKEN Scanner

Managementul pacientelor cu laparotomie de second-look pozitivă

Subiectul rămâne controversat. Totuşi, mai mulţi autori (Lippman 1988, Hoskins 1989, Miller şi Porter 1992) au raportat ameliorarea semnificativă a supravieţuirii la pacientele la care s-a putut efectua o citoreducţie secundară completă cu prilejul laparotomiei de second-look (beneficiul maxim înregistrându-se pentru cei cu rezecţii complete).

Prognosticul bolnavelor cu boala reziduală microscopică este relativ bun; supravieţuirea la 5 ani este (în funcţie de diverşi autori) de 40-70%. Chimioterapia intraperitoneală (cu cisplatin sau floxuridină) reprezintă pentru aceste bolnave o opţiune terapeutică interesantă. S-a mai sugerat utilizarea curieterapiei peritoneale cu P32 sau a iradierii abdominale totale. Studiul randomizat publicat de Bruzzoni şi colab. (1990) pare să indice un avantaj (atât în termeni de supravieţuire, cât şi în termeni de toxicitate) pentru pacientele din braţul cu chimioterapie, faţă de cele la care s-a efectuat iradiere abdominală totală.

Prognosticul pacientelor cu boală macroscopică reziduală este în funcţie de identificarea unor regimuri de chimioterapie de salvare eficiente (vezi chimioterapia).

Probleme speciale de management

a. Conservarea funcţiei reproductive

Apariţia unui cancer ovarian la o femeie tânără îi pune în pericol atât viaţa, cât şi funcţia reproductivă. Atunci când tumoarea a fost diagnosticată într-un stadiu avansat, pericolul vital este prea mare pentru a introduce restricţii terapeutice legate de menţinerea capacităţii reproductive. Balanţa risc/beneficiu pentru chirurgia conservatoare este însă considerată acceptabilă în cazul tumorilor bine diferenţiate limitate la un ovar (vezi tabelul următor). Rata de supravieţuire la 4 ani a acestor paciente este de peste 95%; din acest motiv ooforectomia unilaterală reprezintă o opţiune rezonabilă.

Criteriile pentru tratamentul conservator al cancerului ovarian epitelial

Carcinom stadiul Ia
Tip histologic favorabil
Femei tinere cu număr redus de sarcini
Tumori încapsulate şi fără ruptură
Fără excrescenţe de suprafaţă sau aderenţe
Fără invazie a capsulei sau a mezoovarului
Lavaj peritoneal negativ
Biopsie ovariană controlaterală şi biopsie omentală negative
Urmărire postoperatorie corespunzătoare

Deşi frecvenţa recidivelor este ceva mai mare decât la pacientele tratate prin ooforectomie bilaterală, în majoritate recidivele au loc la nivelul ovarului conservat. Chirurgia şi chimioterapia de salvare fac ca supravieţuirea acestor bolnave să se apropie de cea a pacientelor tratate prin chirurgie radicală. O alternativă este reprezentată de chirurgia conservatoare, urmată de chimioterapie adjuvantă. Chimioterapia adjuvantă (6 cicluri de paclitaxel + carboplatin) este obligatorie în cazurile cu factori histoprognostici de risc (tumori cu celule clare, tumori cu celule mici, tumori slab diferenţiate). Pe perioada chimioterapiei, se recomandă suprimarea funcţiei ovariene (utilizând analogi de GnRH). Dacă evaluarea iniţială a nu fost suficient de precisă, se recomandă laparotomie de second-look; disecţia pelvină trebuie să fie minimală, pentru a evita riscul de infertilitate legat de aderenţe.

b. Obstrucţia intestinală

Extensia peritoneală progresivă a cancerelor ovariene epiteliale determină o morbiditate gastrointestinală semnificativă; chiar înainte ca lumenul intestinal să fie micşorat/obstruat, peristaltismul intestinal este afectat. Tratamentul iniţial al pacientelor cu obstrucţie intestinală parţială sau completă este conservator, implicând nutriţie parenterală şi decompresie (tub de aspiraţie nazogastrică), clisme repetate (dacă nu există semne de perforaţie sau compromitere vasculară intestinală, ceea ce impune intervenţie

Scanned with OKEN Scanner

chirurgicală de urgență). Chimioterapia de linia a doua are rareori succes. În majoritatea cazurilor, intervenția chirurgicală poate rezolva obstrucția (iar cca 30% dintre paciente vor supraviețui mai mult de un an intervenției chirurgicale). Atunci când obstrucția se datorează carcinomatozei peritoneale nerezecabile, gastrostoma endoscopică percutanată (GEP) permite adesea o bună paliație a simptomelor.

În circa o treime din cazuri, obstrucția se datorează afectării intestinului gros; uneori aceasta survine în asociere cu ocluzia intestinală înaltă; acest fapt trebuie luat în considerație, dat fiind că obstrucția intestinală joasă nu poate fi tratată prin intubație nazogastrică. Se recomandă ca înainte de intervenția pentru ocluzie intestinală înaltă să fie evaluată posibilitatea afectării intestinului gros.

c. Ascita

Ascita este prezentă în mai mult de o treime din cazuri, reprezentând una din cele mai curente probleme de abordare a cancerelor ovariane epiteliale.

La pacientele cu ascită, paracenteza nu trebuie să reprezinte o procedură de rutină. Dacă mărirea de volum a abdomenului se datorează nu atât ascitei, cât prezenței unui chist malign de dimensiuni mari, paracenteza poate avea drept efect ruptura acestuia, cu diseminare peritoneală consecutivă. În plus, celulele maligne din cavitatea peritoneală însămânțează adesea traiectul trocarului. Este de menționat că examenul citologic poate fi fals negativ (în situații de paracenteză diagnostică).

Paracenteza evacuatorie (atunci când lichidul de ascită este în cantitate mare) poate avea însă un efect de paliere simptomatică semnificativ (pentru dispnee, durere, greață, vărsături etc.). Paracenteza preoperatorie previne/diminuează complicațiile legate de decompresia chirurgicală brutală (depleție vasculară, depleție proteică, tulburări hidroelectrolitice).

Refacerea lichidului de ascită după intervenția chirurgicală este invariabil asociată cu boala reziduală. Controlul acumulării lichidului de ascită prin chimioterapie este unul dintre cei mai sensibili indicatori ai eficienței tratamentului sistemic. În situația refacerii postoperatorii rapide a fluidului de ascită, chimioterapia trebuie inițiată rapid (imediat după reluarea tranzitului intestinal). Trebuie însă ținut seama de faptul că producția de lichid de ascită determină dezechilibre fluidice și electrolitice (cu hipovolemie, oligurie și depleție proteică). În această situație (cu scăderea debitului urinar și creșterea volumului celui de-al treilea spațiu) administrarea agenților nefrotoxici (cisplatinul) prezintă riscuri crescute (se recomandă efectuarea paracentezei prechimioterapie). Chimioterapia intraperitoneală este cel mai adesea ineficientă. Șuntul peritoneovenos poate fi utilizat pentru tratarea ascitei simptomatice rebele la tratament; rata complicațiilor legate de tratament este însă ridicată.

d. Pleurezia și pericardita

Pleurezia poate apărea prin diseminare metastatică sau prin pasaj transdiafragmatic (limfatic sau direct) din cavitatea peritoneală. La pacienții simptomatici paracenteza este obligatorie. În cazul pleureziilor refractare, trebuie urmărită realizarea pleurodesisului, folosind agenți sclerozanți (talc, doxycyclină, bleomycină). Dacă acest obiectiv nu este atins, pleurostoma cu drenaj permanent pe tub poate constitui o soluție.

Ocazional, pericardul poate fi afectat, având drept consecință pericardita. Atunci când aceasta este simptomatică, pericardiocenteza se impune. În caz de recurență, se poate încerca utilizarea agenților sclerozanți (de preferat doxycyclina); în caz de eșec, se va efectua fereastră pericardică.

BIBLIOGRAFIE

1. Calvert A. Dose optimisation of carboplatin in adults. Anal. Cancer. Res 1994; 14: 2273.

2. Chen LM, Berek JS. Ovary and Fallopian Tubes. In *Cancer Treatment*, 5th edition, edited by Haskell MC and Berek SJ. WB Saunders 2001.

3. Chiara S, Orsatti M, Franzone P. Abdomino-pelvic radiotherapy following surgery and

Scanned with OKEN Scanner

chemotherapy in advanced ovarian cancer. Clin. Oncol 1991; 3: 340.

4. Davidson SA, Rubin SC, Markman M. Intraperitoneal chemotherapy. Gynecol. Oncol 1991; 41: 101.

5. De Priest PD et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. Gynecol. Oncol 1993; 51: 205.

6. Goodman HM, Harlow BL, Sheets EE et al. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. Gynecol. Oncol 1992; 46: 367.

7. Greiner R, Goldhirsh A et al. Whole abdomen radiation in patients with advanced ovarian carcinoma after surgery, chemotherapy and second-look laparatomy. J. Cancer Res. Clin. Oncol 1990; 107: 94.

8. Ho Aj, Beller U et al. A reassessment role of second-look laparatomy in advanced ovarian carcinoma. J. Clin. Oncol 1987; 5: 1316.

9. Morow P, Curtin JP. Synopsis of Gynecologic Oncology, 5th edition, edited by Morow P and Curtin JP. Churchill Livingston 1998.

10. Ozols R, Rubin SC, Thomas G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, second edition, edited by Hoskins W, Perez C, Young R, Lippincott R. Philadelphia 1997.

11. Rubin CS, Sutton G. Epithelial ovarian cancer. *Ovarian cancer*, second edition, Lippincot and Williams, Philadelphia 2001.

12. Rubin SC, Sabbatini P, Randall M. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 5th edition, edited by Padzur R, Coia L, Hoskins W and Wagman L. PPR Inc. 2001.

13. Skeel TR. Handbook of Cancer Chemotherapy, 5th edition, edited by Skeel TR, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 1999.

Scanned with OKEN Scanner

VII
TUMORILE OVARIENE CU CELULE GERMINALE

FLOREA I., ALDEA C.

Acest grup de tumori ovariene cuprinde toate neoplaziile derivate din celulele germinale ale gonadei embrionare. Definirea lor ca grup specific s-a conturat în ultimele patru decenii, fiind la ora actuală unanim acceptată. Ea se bazează pe histogeneza comună, pe existența frecventă a unor elemente tumorale diferite (dar cu histogeneză comună) în structura masei tumorale, pe prezența unor neoplazii similare histologic în localizări extragonadale de-a lungul liniei de migrare a celulelelor germinale primordiale și pe remarcabilele omologii (histologice, de comportament biologic, de răspuns la tratament) între tipurile tumorale întâlnite la femei și bărbați. Un exemplu elocvent îl constituie asemănarea între tumorile testiculare seminomatoase și corespondentul lor ovarian, disgerminoamele (care au fost de fapt primele neoplasme gonadale a căror origine germinală a fost ferm stabilită). În ordinea descrescândă a frecvenței, principalele tumori ovariene cu celule germinale sunt: disgerminoamele, tumorile sinusului endodermal, teratoamele imature, carcinomul embrionar și poliembrioamele.

Tumorile cu celule germinale (TCG) constituie 15-20% dintre neoplaziile ovariene primare (fiind al doilea grup ca pondere, după cancerele epiteliale). Un alt element de interes este că survin la femei tinere (vârsta medie la diagnostic fiind de 19 ani), având impact important în ceea ce privește fertilitatea și (în caz de eșec terapeutic) în privința numărului de ani de viață potențial pierduți. Agresivitatea biologică a unora dintre TCG este foarte mare, iar în tumorile sinusului endodermal mortalitatea la 2 ani de la diagnostic (în era prechimioterapică) era de 80%, majoritatea pacientelor murind în primele 12-18 luni (!).

În ultimii 20 de ani, abordarea TCG a cunoscut modificări importante, pentru majoritatea subgrupelor înregistrându-se ameliorări spectaculoase ale rezultatelor terapeutice. Chimioterapia (prin identificarea unor regimuri terapeutice mai eficiente) a avut impactul cel mai important. Aplicarea unor proceduri de stadializare chirurgicală mai riguroase, ameliorarea tehnicilor imagistice și anatomopatologice, ca și mai buna înțelegere a biologiei tumorale și-au adus aportul la ameliorarea rezultatelor. Ratele de răspuns obiectiv complet la chimioterapie în boala avansată (stadiile III și IV) ating pentru unele localizări (de exemplu pentru disgerminoame) 80-100%. Pentru disgerminoamele în stadiul III corect tratate, rata vindecării este de peste 90%. Ameliorarea rezultatelor terapeutice a stimulat preocuparea pentru reducerea toxicității tratamentelor și ameliorarea calității vieții bolnavelor.

O urmărire postterapeutică corespunzătoare (clinică, imagistică și prin monitorizarea diverșilor markeri tumorali – alfafetoproteină, beta-hCG, LDH) permite identificarea precoce a recidivelor. Chiar în cazul eșecului tratamentelor de linia I, cele de „salvare" pot fi eficiente.

PATOLOGIE

Clasificarea histogenetică tumorilor germinale ale ovarului propusă de Teil este prezentată în tabelul următor. Au fost excluse din clasificare

Scanned with OKEN Scanner

tumorile mixte (compuse din celule germinale și din derivate ale cordoanelor sexuale). Clasificarea OMS este similară. Schematic, TCG sunt împărțite în trei categorii. (1) tumori benigne (chistul dermoid fiind reprezentantul major); (2) tumori maligne dezvoltate din componente ale chisturilor dermoide; (3) tumori maligne cu celule germinale primitive, care recapitulează dezvoltarea normală a celulelor și structurilor embrionare și extraembrionare.

Clasificarea tumorilor ovariene cu celule germinale

A. Disgerminoame
B. Tumori ale sinusului endodermal
C. Carcinome embrionare
D. Poliembrioame
E. Coriocarcinoame
F. Teratoame

1. Imature
a. solide
b. chistice
c. mixte

2. Mature
a. solide
b. chistice
a1. Teratomul chistic matur (chistul dermoid)
b1. Teratomul chistic matur (chistul dermoid) cu transformare malignă

3. Monodermale și înalt specializate
a. struma ovarii
b. carcinoid
c. struma ovarii și carcinoid
d. altele

Clasificarea se bazează pe schema histogenetică propusă tot de Teil.

Cele mai importante sunt tumorile din grupul (3): disgerminoamele, tumorile sinusului embrionar, teratomul imatur și tumorile mixte cu celule germinale primitive. Chistul dermoid este responsabil pentru cca 25-30% dintre tumorile ovariene germinale; este întâlnit cel mai des la femei tinere, dar poate apărea la orice vârstă. Tumorile maligne dezvoltate din constituenții chistului dermoid (mai frecvente fiind carcinoamele cu celule scuamoase) reprezintă 2-3% din totalul TCG; curba incidență-vârstă este similară celei a tumorilor ovariene dezvoltate din epiteliul de suprafață. Tumorile cu celule germinale primitive apar numai la femei tinere; vârful de incidență este la 20 de ani. Incidența lor relativă este de 2-3%.

VARIETĂȚI HISTOLOGICE – EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC, PRINCIPII DE TRATAMENT

Disgerminoamele

Disgerminomul este cea mai des întâlnită tumoare malignă germinală; în unele serii reprezintă 30-40% din totalul cazurilor. Pot apărea la orice vârstă; au fost diagnosticate cazuri atât la sugari, cât și la paciente septuagenare (diagnosticarea după vârsta de 35 de ani este însă foarte rară). Cca 75% dintre cazuri apar în primii ani reproductivi, iar 10% sunt diagnosticate prepubertar.

Aceste tumori sunt compuse din celule germinale ce nu s-au diferențiat pentru a forma structuri embrionare sau extraembrionare. Diferențierea de adenocarcinoamele slab diferențiate, carcinoid, limfoame sau carcinoame cu celule clare poate fi uneori dificilă. Ocazional, pot conține celule sincitiotrofoblastice gigante, producătoare de gonadotropină. Stroma este adesea infiltrată cu limfocite sau/și conține granuloame similare celor sarcoidice. În 10-15% dintre cazuri disgerminoamele pot include elemente celulare germinale cu malignitate mai mare. Diagnosticul histologic trebuie să precizeze dacă tumoarea este pură sau dacă conține arii de teratom imatur, coriocarcinom, carcinom embrionar, tumoare de sinus endodermal etc. Disgerminoamele pure nu produc alfafetoproteină. Nivelul crescut al beta-hCG seric poate fi expresia prezenței elementelor

Scanned with OKEN Scanner

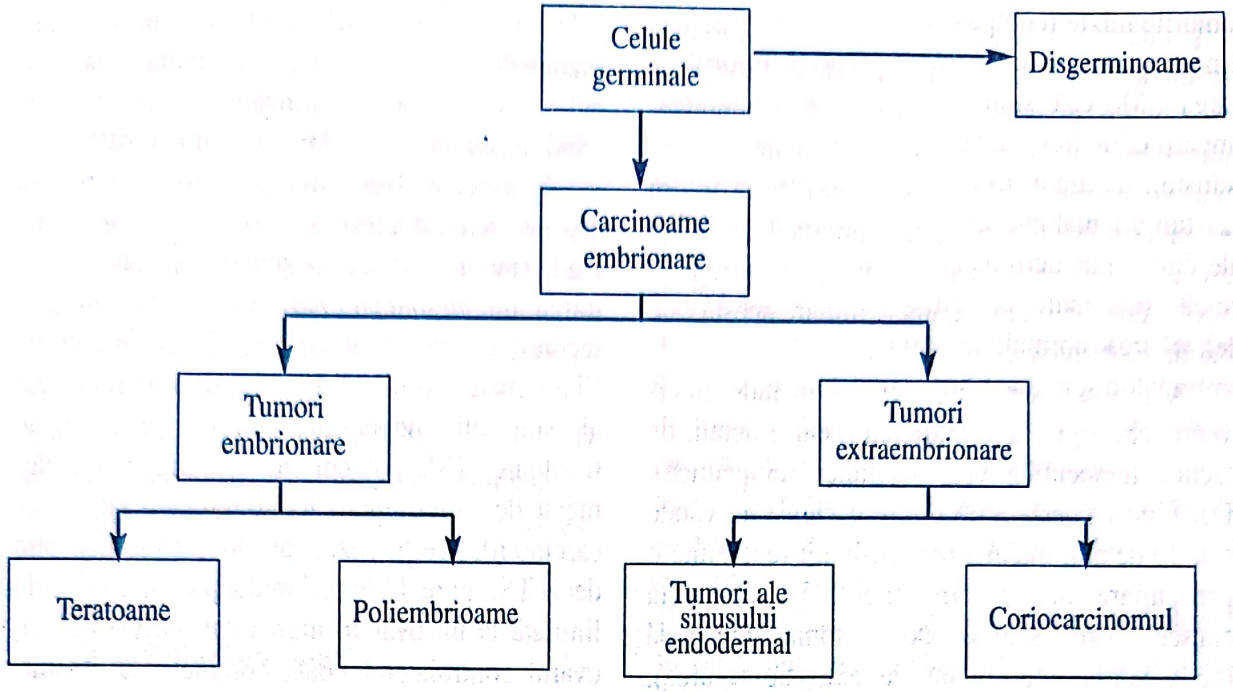


Figura nr. 1 – Originea tumorilor cu celule germinale

coriocarcinomatoase sau a celulelor sincitiotrofoblastice gigante. Dată fiind semnificația prognostică și terapeutică majoră a prezenței elementelor maligne străine de tipul pur (ca și în cazul tumorilor testiculare seminomatoase), diferențierea este obligatorie.

Ca și alte TCG, circa două treimi dintre disgerminoame sunt în momentul diagnosticului limitate la ovare (stadiul I). Ele au însă și o serie de particularități:

1. Incidența bilateralității macroscopice în stadiul I este de 10-15%.

2. Frecvența bilateralității microscopice este de cca 15%.

3. Pot apărea recidive locale sau o a doua tumoare primară în ovarul rezidual, adesea la peste 5 ani de la intervenția primară.

4. Riscul de diseminare limfatică este mult mai mare decât cel de diseminare peritoneală care se leagă de ruptura intraoperatorie a tumorii.

5. Disgeminoamele sunt extrem de radiosensibile; pentru tumorile localizate o doză de 3000 de cGy este de obicei curativă.

Simptomatologia clinică nu diferă de cea a altor tumori ovariene solide. Cele mai frecvente semne clinice de prezentare sunt mărirea de volum a abdomenului și prezența unei mase tumorale palpabile (adesea de dimensiuni mari, creșterea tumorală fiind rapidă). În timpul sarcinii, disgerminomul este al doilea neoplasm ovarian ca frecvență (după chistadenomul seros); tumoarea este adesea diagnosticată incidental, cu ocazia cezarienei efectuate pentru distocie. Disgerminoamele mai pot fi diagnosticate incidental la paciente investigate pentru amenoree primară. În această situație, disgenezia gonadală sau gonadoblastomul sunt frecvent asociate. Prezența manifestărilor endocrine și a tulburărilor de ciclu menstrual între simptomele și semnele de debut sugerează prezența altor elemente germinale (cel mai des coriocarcinomatoase).

Nivelul LDH seric este un marker tumoral util. Deși LDH-ul seric poate fi crescut și în cancerele epiteliale ale ovarului, valorile tind să fie mai ridicate în disgerminoame. Spre deosebire de neoplaziile epiteliale, în disgerminoame cresc fracțiunile mai rapide electroforetic.

Prognosticul disgerminoamelor pure este favorabil. Rata de supraviețuire la 5 ani a pacientelor cu tumori în stadiul Ia este de 95%,

Scanned with OKEN Scanner

deşi rata recidivei este de cca 15%. Majoritatea recurenţelor apare în ovarul rezidual. Prognosticul stadiilor avansate este mai rezervat; supravieţuirea la 5 ani este de cca 65%. Dimensiunea tumorii primare nu mai este considerată la ora actuală un factor prognostic important. Prezenţa metastazelor peritoneale înrăutăţeşte prognosticul. Pentru disgerminoamele impure acesta este dat de elementele celulare asociate.

Algoritmul terapeutic clasic include intervenţia chirurgicală şi iradierea (pentru detalii de tactică terapeutică vezi secţiunea terapeutică). Dat fiind că peste 85% dintre paciente au vârste sub 30 de ani, menţinerea fertilităţii reprezintă o preocupare majoră. În stadiul Ia, chirurgia conservatoare – salpingo-ooforectomia unilaterală (cu condiţia unui bilanţ de extensie riguros), urmată de supraveghere strictă (în special în primii 2 ani, când apar cele mai multe recidive) este o opţiune posibilă. Încă din anii '80, chimioterapia (regimuri bazate pe săruri de platină) şi-a demonstrat eficienţa. Pentru disgerminoamele diagnosticate în stadii mai avansate, dar cu leziuni rezecabile, chimioterapia reprezintă o alternativă la radioterapia postoperatorie, mai ales atunci când pacienta solicită păstrarea fertilităţii. Chimioterapia mai este indicată şi la pacienţii cu tumori incomplet rezecate, precum şi la cei cu recidive după intervenţia chirurgicală şi iradiere. Chimioterapia reprezintă tratamentul de elecţie la pacienţii cu boală local avansată (care ar necesita iradiere extensivă şi care au un un risc de recidivă postiradiere semnificativ) şi avansată stadiul IV. La pacienţii mai în vârstă, având multiple afecţiuni asociate, este de preferat iradierea ca prim tratament postchirurgical.

Tumorile sinusului endodermal

Între TCG, tumorile sinusului endodermal ocupă locul al doilea ca frecvenţă (cu 20-22% dintre cazuri) după disgerminoame. Ca şi alte tumori germinale, TSE apar aproape în exclusivitate la femei tinere şi copii, iar vârsta medie la debut este de 19 ani. Reprezintă una din cele mai agresive forme de cancer ovarian; înainte de era chimioterapiei, mortalitatea la 2 ani era de peste 80%, majoritatea pacientelor decedând în primele 12-18 luni de la diagnostic.

Au fost descrise iniţial de Schiller, care le-a asociat în mod greşit carcinoamelor cu celule clare (numite atunci mezonefroide) sub denumirea de *mesonephroma ovarii*. TSE au fost recunoscute ca entitate antomoclinică de Teilum. El a remarcat similaritatea acestor tumori cu cele ale sinusului endodermal Duval al placentei de rozătoare. TSE pot conţine arii mixte (cu elemente de disgerminom, teratom imatur sau coriocarcinom); aceste cazuri au prognostic mai bun decât TSE pure. Cele mai multe paciente au boala limitată la un ovar în momentul diagnosticului; ovarul controlateral poate conţine însă chisturi dermoide.

Cca 75% dintre bolnave se adresează medicului pentru mărirea de volum a abdomenului şi dureri în etajul abdominal inferior, cu tumoare pelvină palpabilă. TSE se caracterizează printr-o creştere extrem de rapidă şi diseminare intraperitoneală extensivă. În marea majoritate pacientele sunt văzute de medic pentru simptome cu durată de mai puţin de o săptămână. În momentul intervenţiei chirurgicale, prezenţa ascitei hemoragice (reflectând friabilitatea, tendinţa la necrozare a tumorii, precum şi tendinţa de diseminare peritoneală) este frecventă. Alfafetoproteina este detectabilă în serul majorităţii pacienţilor cu TSE. Beta-hCG serică poate fi crescută dacă tumoarea include arii de diferenţiere trofoblastică.

În trecut (înainte de era polichimioterapiei) tratamentul TSE a fost o experienţă mai curând frustrantă; marea majoritate a pacienţilor murea în primii 2 ani de la diagnostic (mai puţin de 25% supravieţuiau la 2 ani). La 5 ani de la diagnostic existau puţini supravieţuitori (majoritatea diagnosticaţi cu boala limitată la ovar şi tumori mixte, având elemente disgerminomatoase). Polichimioterapia (iniţial schema VAP, apoi schemele VPB şi BEP, mai puţin toxică) a determinat ameliorarea semnificativă a rezultatelor terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea alfafetoproteinei serice s-a dovedit deosebit de utilă atât în scop diagnostic, cât şi pentru monitorizarea terapeutică şi postterapeutică. Mulţi investigatori utilizează AFP pentru a evalua numărul de serii necesare pentru un pacient. În multe cazuri, 3-4 serii de polichimioterapie au permis obţinerea remisiunii complete şi o supravieţuire de lungă durată. Chirurgia conservatoare urmată de chimioterapie adjuvantă a permis ducerea la temen a unui număr semnificativ de sarcini. Dacă nivelul seric al alfafetoproteinei este normal, probabilitatea ca laparotomia de second-look să fie pozitivă este extrem de redusă.

Carcinomul embrionar

Carcinomul embrionar este unul dintre cele mai maligne cancere ale ovarului. Acest neoplasm, descris relativ recent, este foarte asemănător carcinomului embrionar testicular adult (care este relativ frecvent). Reprezintă numai cca 4% din TCG maligne. Vârsta medie la debut este de circa 15 ani, ceva mai scăzută decât pentru pacientele cu tumori ale sinusului endodermal.

Este compus din celule embrionare, corpi embrioizi şi celule sincitiotrofoblastice gigante. Tumorile constau în celule primitive de dimensiuni mari, cu formaţii papilare şi glanduliforme. Celulele au citoplasme eozinofile şi nuclei rotunzi, cu nucleoli proeminenţi. Aceste tumori conţin hCG în celule de tip sincitiotrofoblastic şi alfafetoproteină în celule primitive de dimensiuni mari. Carcinomul embrionar provine probabil din celulele germinale primordiale, dezvoltându-se însă înainte de diferenţierea către ţesut embrionar sau extraembrionar. Dificultăţile de diagnostic diferenţial cu coriocarcinomul şi tumorile sinusului endodermal au întârziat identificarea sa ca entitate anatomoclinică.

Se manifestă de obicei prin mărirea în volum a abdomenului, cu masa tumorală pelvină palpabilă (la examenul genital, respectiv la palparea bimanuală pelviabdominală), manifestate peripubertar. Peste 50% dintre pacienţi au manifestări hormonale, incluzând pubertatea precoce, sângerări uterine neregulate, amenoree şi hirsutism.

Supravieţuirea globală la 5 ani (înainte de introducerea polichimioterapiei agresive) era de cca 30%; pentru pacientele în stadiul I supravieţuirea este de cca 50% (vezi tabelul următor).

Comparaţie între caracteristicile tumorilor sinusului endodermal şi cele ale carcinomelor embrionare

Parametrii	Tumori ale sinusului endodermal	Carcinoame embrionare
Vârsta medie	19 ani	15 ani
Statusul prepubertar	23%	47%
Pubertate precoce	0%	43%
Test de sarcină pozitiv	0%	100%
Sângerare vaginală	1%	33%
Amenoree	0	7%
Hirsutism	0%	7%
Supravieţuirea în stadiul I	16%	50%
HCG	0%	100%
AFP	100%	70%

Scanned with OKEN Scanner

Aceste rezultate sunt superioare celor obținute în tumorile sinusului endodermal. Utilizarea chimioterapiei optimale a determinat egalizarea șanselor de supraviețuire.

În cazurile avansate, regimul VPB, deși mai toxic, este superior regimului VAC. Dacă tratamentul a fost început cu regimul VAC, regimurile VPB sau PEB pot fi folosite ca tratament de „salvare" (vezi secțiunea tratament). Rata răspunsurilor obiective este semnificativă, iar intervalul liber de progresie la 2 ani este de cca 55%. Progresia poate fi urmărită prin monitorizarea markerilor tumorali (AFP și beta-hCG). Numărul de cicluri necesar pentru obținerea rezultatului optimal nu a fost încă stabilit.

Teratomul imatur

Teratoamele imature reprezintă cca 1% dintre teratoamele ovariene și cca 20% dintre TCG maligne. Spre deosebire de teratomul chistic matur, care este întâlnit la orice vârstă în timpul perioadei reproductive, teratomul imatur apare cel mai des în primele două decade de viață, fiind rarisim după menopauză.

Histologic, se caracterizează prin prezența țesuturilor imature amintind de țesuturile normale ale embrionului. Dintre țesuturile imature cel mai frecvent întâlnite sunt neuroepiteliul, glia, neuroblastomul, cartilajul, diferite tipuri de epiteliu neneural (respirator, intestinal) și mezenchimul. Țesutul matur (adult) poate fi prezent (și chiar predominant). Atunci când alte elemente celulare germinale maligne (disgerminom, carcinom embrionar, coriocarcinom, tumoare de sinus endodermal) sunt prezente, diagnosticul histologic trebuie să le menționeze. Teratoamele imature nu sunt niciodată bilaterale; ocazional, teratoame mature pot fi întâlnite în ovarul controlateral.

Potențialul malign al teratoamelor imature, după cum au arătat Norris și colab. în 1976, este legat de stadiul de la prezentare și de graddingul histologic (vezi tabelul următor). Graddingul histologic reflectă imaturitatea celulară; extremitățile spectrului sunt reprezentate de gradul I (teratom matur cu rare focare imature) și gradul III (în care mari porțiuni de tumoare sunt formate din țesut embrionar cu atipie și activitate mitotică înalte). Pacienții în vârstă tind să aibă tumori mai bine diferențiate decât cei tineri. Atunci când neoplasmul este solid și elementele celulare bine diferențiate (teratomul solid matur), se acordă gradul 0 de diferențiere.

Teratomul imatur – graddingul histologic

Gradul	Robboy și Scully (1970)	Norris și colab. (1976)
0	Toate țesuturile mature; fără activitate mitotică	Toate țesuturile mature; rară activitate mitotică
1	Celule bine diferențiate; focare mici și rare de țesut embrionar	Un anumit grad de imaturitate, dar neuroepiteliu absent sau limitat la mărire mică (* 40/câmp) în orice imagine
2	Cantități moderate de țesut embrionar; atipii și mitoze prezente	Imaturitate și neuroepiteliu prezent într-o măsură mai mare decât în gradul I, fără să depășească 3 câmpuri de putere mică în orice imagine
3	Mari cantități de țesut embrionar; atipii și mitoze prezente	Imaturitate și neuroepiteliu ocupând 4 sau mai multe câmpuri de mărire/imagine

Scanned with OKEN Scanner

Teratoamele imature se pot diferenția, iar această capacitate este demonstrată de prezența implanturilor peritoneale mature (gradul 0), uneori asociată cu ascita. Această situație, denumită *gliomatosis peritonei*, seamănă cu carcinomatoza peritoneală. Aproape toți pacienții au vârste sub 20 de ani (vârsta medie la diagnostic fiind de 15 ani). Chiar dacă nu au fost evidențiate inițial, implanturile mature pot fi întâlnite la intervenția chirurgicală de second-look. Ele tind să se concentreze la nivelul pelvisului și omentului, dar și în alte situsuri din apropierea tumorii primare. Dat fiind că implanturile pot să varieze în ceea ce privește gradul și compoziția (putând fi pur gliale sau eterogene), diagnosticul de *gliomatosis peritonei* trebuie să se bazeze pe biopsii multiple (toate indicând glie matură). În această situație, prezența implanturilor peritoneale nu influențează negativ prognosticul. După Truong și colab. (1982) prognosticul pacientelor cu *gliomatosis peritonei* este chiar mai bun (pentru același grad histologic). Totuși, implanturile peritoneale benigne se pot transforma în chisturi dermoide și pot degenera malign.

Simptomatologia clinică de prezentare nu diferă de cea a celorlalte tumori cu celule germinale. Teratoamele imature pure nu secretă beta-hCG sau AFP; dacă nivelul acestor markeri serici este crescut, tumoarea trebuie considerată ca fiind mixtă (chiar dacă histologic pare pură). Studiile de imunohistochimie au pus în evidență existența elementelor endodermale sau ectodermale. Lactat dehidrogenaza serică (LDH) ca și CA-125 pot fi utilizați ca markeri tumorali (vezi tabelul de mai jos).

Comportamentul clinic al teratoamelor imature este determinat de: (1) gradul de diferențiere al tumorii primare; (2) prezența elementelor cu malignitate mai mare (de genul TSE); (3) stadiul chirurgical. După Morris și colab., rata de supraviețuire la 5 ani este de 82% pentru tumorile G1, 62% pentru tumorile G2 și de numai 30% pentru tumorile G3. Dată fiind capacitatea de implantare a țesuturilor imature, recidivele peritoneale și la nivelul cicatricei operatorii erau frecvente înainte de introducerea chimioterapiei. Diseminarea hematogenă (hepatică și/sau pulmonară) și cea limfatică (cu afectarea ganglionilor pelvini și/sau lomboaortici) sunt posibile.

Dat fiind că afectarea ovariană bilaterală este rară, intervenția chirurgicală tip constă în salpingo-ooforectomie unilaterală cu prelevare de eșantioane peritoneale. Dacă tumoarea primară este G1, iar eventualele implante peritoneale G0, tratamentul adjuvant nu este necesar. Pentru tumori G2-G3 sau/și în cazul existenței unor implanturi G1-G3, chimioterapia postoperatorie este indicată. Regimurile VAC, PVB și PEB și-au dovedit eficiența în prelungirea intervalului liber de boală și a supraviețuirii. În caz de boală avansată se recomandă chimioterapie paliativă.

Tumorile germinale mixte (TGM)

TGM reprezintă cca 10% din totalul tumorilor cu celule germinale ale ovarului. Tumorile germinale mixte conțin cel puțin două tipuri de elemente celulare germinale. O asociere de 3-4 tipuri celulare nu este neobișnuită. Disgerminomul este cel mai frecvent component (prezent în

Markeri tumorali în cancerele ovariene cu celule germinale

Tumoarea	hCG	AFP	LDH
Mixte	+	+	+
Carcinom embrionar	+	+	+/-
TSE	-	+	+/-
Disgerminom	+/-	-	+
Teratom imatur	-	+/-	+/-

Scanned with OKEN Scanner

70-80% dintre TGM) urmat (în ordine descrescândă) de teratomul imatur, tumorile sinusului endodermal, carcinomul embrionar și coriocarcinom.

Existența acestei categorii nosologice demonstrează importanța unui examen histopatologic atent și complet, cu o eșantionare corespunzătoare, dat fiind că prezența și proporția unui anumit tip tumoral pot influența prognosticul și orienta tratamentul.

După chirurgie, ca unică modalitate de tratament, un număr semnificativ de bolnave va recidiva. Radioterapia postoperatorie nu are un impact major asupra intervalului liber de boală și al supraviețuirii. Chimioterapia postoperatorie (utilizând regimurile VAC sau PVB) și-a dovedit eficiența. Dacă TGM sunt diagnosticate în stadii avansate, polichimioterapia reprezintă prima opțiune terapeutică.

Supravegherea postterapeutică trebuie să țină seama de cea mai semnificativă componentă a tumorii primare (în termeni de comportament biologic și pattern al eșecului terapeutic).

Poliembrionul

Este una din cele mai rare TCG. Neoplazii cu comportament biologic similar pot apărea la nivelul testicululi. Cel mai des, se asociază cu alte elemente germinale, în special cu teratomul imatur.

Are o agresivitate biologică remarcabilă, majoritatea pacientelor prezentând în momentul diagnosticului boala local avansată (cu invazia structurilor și organelor adiacente) sau avansată (metastazele fiind adesea limitate la nivelul cavității abdominale).

Tumorile poliembriomare nu sunt radiosensibile și deocamdată există prea puține date cu privire la chimiosensibilitatea lor.

Coriocarcinomul

Va fi tratat într-un capitol separat (vezi tumorile placentei trofoblastice).

TRATAMENTUL TCG

Tratamentul tumorilor nondisgerminomatoase

Tratamentul chirurgical

Tratamentul inițial al oricărei bolnave suspectate de a avea o TCG ovariană este intervenția chirurgicală; aceasta are atât scop diagnostic (diagnostic de malignitate, diagnostic histologic, diagnostic stadial), cât și terapeutic.

a. Stadializarea chirurgicală

O stadializare chirurgicală corectă este absolut necesară (stadiul clinic fiind cel mai important element prognostic și de conducere a tratamentului). Respectarea procedurilor de stadializare este în mod particular importantă la pacienții cu boală aparent precoce, pentru a depista eventuala extensie ocultă/microscopică, care obligă la tratament postchirurgical.

În realizarea bilanțului de extensie, trebuie urmate o serie de reguli.

1. O incizie mediană verticală este necesară pentru o expunere adecvată a zonelor ce urmează să fie examinate, ca și pentru realizarea intervenției chirurgicale și a biopsiilor necesare.

2. Ascita, dacă este prezentă, trebuie evacuată și supusă examenului citologic. Dacă nu există lichid de ascită, se va face lavaj cu ser fiziologic (cu examen citologic ulterior) la nivelul pelvisului, firidelor parietocolice și ariilor diafragmatice, înainte de orice altă manipulare a suprafețelor peritoneale.

3. Întreaga cavitate peritoneală și structurile ei trebuie inspectate și palpate în chip metodic. Se recomandă efectuarea examinării dinspre spațiul subfrenic către pelvis. Ariile subdiafragmatice, omentul, colonul, seroasa intestinului subțire, mezenterul, întregul retroperitoneu trebuie verificate. Orice zonă suspectă trebuie biopsiată sau excizată.

4. Trebuie evaluată tumoarea primară și pelvisul. Pentru ambele ovare trebuie notate dimensiunile, prezența afectării tumorale, prezența

Scanned with OKEN Scanner

rupturii capsulare, excrescențele externe, aderența la organele/structurile adiacente.

5. Dacă boala pare limitată la ovar sau la pelvis, situsurile de risc trebuie biopsiate. Acestea includ omentul (se poate face omentectomie parțială sau se pot recolta biopsii multiple), suprafețele peritoneale ale firidelor parietocolice, fundului de sac posterior, pereților pelvini laterali, repliul vezicouterin, ariile subdiafragmatice. Orice aderență trebuie biopsiată/excizată. Dacă ovarul controlateral conține leziuni chistice, acestea trebuie excizate; în marea majoritate a cazurilor ele sunt chisturi dermoide.

6. Ganglionii paraaortici și pelvini trebuie palpați cu atenție. Orice zonă suspectă trebuie excizată. Dacă nu există astfel de zone, biopsia este suficientă (limfadenectomia „profilactică" nu aduce nici un beneficiu în termeni de prelungire a intervalului liber de boală sau a duratei supraviețuirii).

7. Dacă se descoperă extensie macroscopică abdominală, aceasta trebuie excizată în totalitate. Dacă excizia completă nu este posibilă, obiectivul trebuie să fie citoreducția optimală (vezi mai jos).

Din păcate, multe cazuri se prezintă la oncolog cu o stadializare chirurgicală incompletă (cazuri operate în centre mai mici, cu personal neformat pentru chirurgia oncologică). Dată fiind marea chimiosensibilitate a acestor tumori, nu se recomandă reexplorarea invazivă. Informația prognostică poate fi completată prin explorări neinvazive (tomografie computerizată, limfografie).

b. Extensia chirurgiei primare

Tumorile ovariene cu celule germinale au de obicei dimensiuni mari (în medie 16 cm, putând ajunge însă și la 40 de cm). Afectarea tumorală bilaterală este extrem de rară (spre deosebire de disgerminoame, în care aceasta poate ajunge la 10-15%). În cazul tumorilor nondisgerminomatoase prezența ei semnifică aproape întotdeauna diseminare metastatică din ovarul controlateral sau prezența unei componente celulare disgerminomatoase. Ascita este prezentă în cca 20% dintre cazuri. Ruptura tumorală, preoperatorie sau intraoperatorie, este întâlnită în 20-25% dintre cazuri. Diseminarea TCG se realizează predominant pe cale peritoneală sau/și limfatică (diseminarea limfatică fiind mai frecventă decât în tumorile ovariene epiteliale). Diseminarea hematogenă este mai rară decât în tumorile cu celule germinale ale adultului, dar mai frecventă decât în tumorile epiteliale ale ovarului. Într-un trial GOG publicat în 1989, cca 10% dintre paciente au fost diagnosticate cu boală metastatică (în principal metastaze hepatice și pulmonare). Pattern-ul distribuției pe stadii a fost diferit (în fapt inversat) față de cel întâlnit în tumorile ovariene epiteliale: cca 60% dintre tumori au fost diagnosticate în stadiul I și numai 25% în stadiul III.

Având în vedere datele menționate mai sus, ca și vârsta tânără a bolnavelor, indicația de histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie bilaterală este rarisimă; la marea majoritate a pacienților se poate efectua salpingo-ooforectomie unilaterală cu păstrarea ovarului controlateral și a uterului (și deci a fertilității). Atunci când diagnosticul diferențial extemporaneu tumoare epitelială malignă – tumoare malignă cu celule germinale este dificil, este preferabil să se efectueze intervenția chirurgicală conservatoare, examenul la parafină urmând să ghideze atitudinea terapeutică ulterioară. Dacă ovarul controlateral are aspect macroscopic normal, biopsia nu este necesară, putând fi chiar detrimentală (poate duce la infertilitate, ca urmare a aderențelor peritoneale sau insuficienței ovariene). Dacă ovarul controlateral este mărit, trebuie biopsiat. O problemă controversată este posibilitatea menținerii unei anexe în condițiile afectării tumorale bilaterale. Nu există date concludente cu privire la capacitatea chimioterapiei de a eradica tumoarea ovariană primară. În cancerele testiculare, datele sugerează că afectarea tumorală poate persista, gonada putând chiar reprezenta un sanctuar pentru citostatice.

Punerea la punct a tehnicilor de fertilizare *in vitro* a avut un anumit impact asupra managementului chirurgical al TCG. Anterior acestei

Scanned with OKEN Scanner

perioade, atunci când salpingo-ooforectomia bilaterală era necesară, se efectua și histerectomia. Actualmente uterul poate fi păstrat, fecundarea putându-se realiza pornind de la un un oocit donat. În mod similar, dacă uterul și o anexă trebuie extirpate, anexa controlaterală poate fi folosită pentru recoltarea unui oocit, urmată de fecundare *in vitro* și implantare la o mamă surogat.

c. Chirurgia citoreductivă primară

Dacă bilanțul de extensie pune în evidență extensie abdominală macroscopică, marea majoritate a chirurgilor oncologi recomandă efortul chirurgical maximal (având drept obiectiv excizia completă sau citoreducția optimală), urmând principiile aplicate în abordarea cancerului ovarian epitelial avansat.

Datele din literatură privind impactul acestei atitudini asupra rezultatelor terapeutice sunt relativ puține. Slayton și colab. (1985) raportează o rată a eșecului chimioterapiei postoperatorii (regimul VAC) de 68% la pacientele cu rezecții incomplete față de numai 28% pentru cele cu rezecție completă. Rata eșecului terapeutic a fost de 82% pentru pacienții cu boală reziduală importantă *(bulky)* și de 55% la cei cu boală minimă reziduală. Într-un alt studiu GOG, Williams și colab. (utilizând regimul PVB) au raportat rezultate asemănătoare.

d. Chirurgia citoreductivă secundară

Valoarea citoreducției secundare nu a fost încă demonstrată statistic. Teoretic, dată fiind chimiosensibilitatea mai mare a tumorilor cu celule germinale (față de tumorile ovariene epiteliale) pacientele cu focare izolate de boală reziduală după chimioterapia de linia I ar putea beneficia de intervenția secundară. Valoarea acestei strategii a fost probată în cazul altor tumori chimiosensibile (cancerul testicular, boala trofoblastică gestațională).

e. Chirurgia de second-look

Rolul său este controversat. Mai mulți autori (Schwartz 1984, Gershenson 1986, Culine 1996) au sugerat că pacientele cu boala diagnosticată precoce și markeri tumorali normali la sfârșitul chimioterapiei nu necesită chirurgie de second-look. În cazurile mai avansate, laparatomia este însă adesea pozitivă, chiar în situația revenirii la valori normale ale markerilor anterior modificați (Curtin, 1989).

Argumentul tradițional împotriva intervenției de second-look este că detectarea precoce a bolii reziduale subclinice nu a permis o ameliorare a supraviețuirii globale la aceste paciente; anumite subseturi de bolnave ar putea însă beneficia de intervenția chirurgicală (cele menționate în discutarea meritelor citoreducției secundare, în special cele cu teratoame imature – Munkarah 1994). Partizanii second-look-ului îl recomandă în următoarele situații: (1) în tumorile nondisgerminomatoase diagnosticate în stadiile II-IV; (2) în cazul tumorilor nestadializate sau recidivate; (3) la pacienții cu stadiul I și markeri serici pozitivi după încheierea chimioterapiei (deși în această ultimă situație nu este vorba, stricto sensu, de un second-look). Pacienții care au făcut chimioterapie cu regimuri incluzând bleomycină (PVB, PEB) necesită supraveghere anestezică atentă; niveluri ridicate ale oxigenului pot duce la decompensarea lor respiratorie.

Chimioterapia

Toate cazurile de tumori non-disgerminomatoase necesită chimioterapie postoperatorie, cu excepția teratoamelor imature stadiul Ia. Chimioterapia este prescrisă atât în scop adjuvant (la pacientele fără boală clinică reziduală după intervenția chirurgicală, dată fiind frecvența mare a recidivelor), cât și în scop curativ (la pacienții cu boală reziduală după intervenția chirurgicală). Câteva dintre combinațiile mai des utilizate sunt prezentate în tabelul următor.

Chimioterapia adjuvantă

Chiar atunci când tumoarea primară este complet rezecată, probabilitatea recidivei este destul de mare. Excepție fac doar teratoamele imature stadiul I bine diferențiate; pentru cele slab diferențiate rata recidivei (în absența altui tratament decât cel chirurgical) depășește 75% (!). Primele protocoale GOG au folosit regimul VAC,

Scanned with OKEN Scanner

Citostatic	Doza	Schema
BEP		
Bleomycin	20 mg/m^2 (nu > 30 mg)	Iv sau im, zilele 1, 8, 15, la 3 săptămâni
Etoposide	100 mg/m^2	Iv, zilele 1-5, la 3 săptămâni
Cisplatin	20 mg/m^2	Iv, zilele 1-5, la 3 săptămâni
VAC		
Vincristin	1,5 mg/m^2 (nu > 2mg)	Iv, la 2 săptămâni, 12 săptămâni
Actinomycin D	350 micro g/m^2	Iv, zilele 1-5, la 4 săptămâni
Ciclofosfamida	150 mg/m^2	Iv, zilele 1-5, la 4 săptămâni
VIP		
Etoposide	75 mg/m^2	Iv, zilele 1-5, la 3 săptămâni
Ifosfamida	1,2 g/m^2	Iv, zilele 1-5, la 3 săptămâni
Cisplatin	20 mg/m^2	Iv, zilele 1-5, la 3 săptămâni
PVB		
Cisplatin	20 mg/m^2	Iv, zilele 1-5, la 3 săptămâni
Vinblastin	12 mg/m^2	Iv, ziua 1, la 3 săptămâni
Bleomycin	20 mg/m^2 (max. 30 mg)	Iv sau im, zilele 1, 8, 15, la 3 săpt.

durata tratamentului fiind de 6 luni. Ulterior, având în vedere succesul regimurilor bazate pe săruri de platină în tratamentul cancerelor ovariene epiteliale şi al tumorilor testiculare cu celule germinale, au fost introduse regimuri similare. Acestea s-au dovedit superioare regimului VAC (vezi tabelul următor, care prezintă rezultatele unui trial GOG publicat în 1994).

Chimioterapia adjuvantă a cancerelor ovariene cu celule germinale – VAC versus BEP

Tip tumoral	VAC			BEP		
	Trataţi	ILB		Trataţi	ILB	
	N	N	(%)	N	N	(%)
Tumoarea sinusului endodermal	48	35	(73)	25	24	(96)
Teratom imatur	50	42	(84)	42	41	(98)
Tumori germinale cu celularitate mixtă	2	1	(50)	24	24	(100)

ILB = interval liber de boală

Pacienţii din braţul BEP au făcut numai trei cicluri de chimioterapie, durata tratamentului fiind mult mai scurtă decât în braţul VAC. Ca urmare a acestor rezultate, mulţi autori recomandă schema BEP (3 cicluri) ca regim standard. Dată fiind rata de creştere rapidă a tumorilor cu celule germinale, se recomandă începerea tratamentului postoperator cât mai curând posibil, preferabil în

Scanned with OKEN Scanner

primele 7-10 zile după intervenția chirurgicală. Aceasta face ca tratamentul să se înceapă chiar înainte de normalizarea valorii serice a unor markeri (de exemplu a AFP-ului care are timp de înjumătățire de circa 5 zile).

În majoritate, pacientele (circa două treimi) își vor relua funcția menstruală la câteva luni de la încheierea chimioterapiei. Toxicitatea ovariană a chimioterapiei poate fi redusă prin utilizarea (în perioada administrării acesteia) a unor analogi de GnRH (Goserelin, Buserelin). În aceste condiții, peste 30% dintre paciente vor putea avea sarcini normale.

Chimioterapia bolii avansate

Una din cele mai mari realizări terapeutice ale anilor '70-'80 a constat în dezvoltarea unor regimuri de chimioterapie eficiente (bazate pe sărurile de platină) în cancerul testicular, aplicate ulterior și în tumorile ovariene cu celule germinale. Aceasta a făcut ca marea majoritate a pacienților (chiar diagnosticați cu boală avansată) să supraviețuiască.

Combinația folosită inițial a fost regimul VAC. Deși această schemă și-a demonstrat potențialul curativ, supraviețuiri de lungă durată s-au obținut numai la cca 40% dintre bolnavi. Introducerea regimurilor PEB și PVB a determinat ameliorarea semnificativă a rezultatelor terapeutice (vezi tabelul următor). Numărul de cicluri recomandat este de 4.

Proporția supraviețuitorilor (la 5 ani) liberi de progresie este în unele serii de de peste 80%.

Răspunsul la tratament trebuie monitorizat prin examen clinic, determinări seriale ale markerilor serici și investigații imagistice (în funcție de situația particulară).

Tratamentul tumorilor disgerminomatoase

Cele mai multe paciente sunt diagnosticate cu stadiul I de boală (circa două treimi). Bilateralitatea este prezentă în 10-15% dintre cazuri. Afectarea ganglionară este mai frecventă decât în cazul tumorilor nondisgerminomatoase. Ca și seminoamele testiculare, disgerminoamele sunt tumori extrem de radiosensibile și chimiosensibile. O lungă perioadă de timp iradierea a reprezentat modalitatea standard de tratament pentru cazurile avansate sau recidivate. Actualmente, majoritatea clinicienilor preferă utilizarea chimioterapiei la bolnavele cu risc crescut de recidivă sau cu boală avansată. Pacienții cu stadiul Ia nu necesită tratament adjuvant, fiind doar ținuți sub observație. În caz de recidivă, se va recurge la chimioterapie sau radioterapie „de salvare". Tumorile cu componente histologice nondisgerminomatoase trebuie tratate ca tumorile nondisgerminomatoase. Tumorile ce asociază creșteri ale AFP trebuie considerate ca nondisgerminomatoase. Ca și în cazul seminoamelor, creșterea HCG poate fi prezentă și în cazul disgerminoamelor pure (datorită prezenței celulelor sincitiotrofoblastice). În această situație, atenta

Chimioterapia tumorilor ovariene cu celule germinale avansate

Instituția	Regimul	Supraviețuitori liberi de progresie (%)
GOG	PVB	47/89 (53)
Australia	Multiple	42/46 (91)
Spitalul 12 Octombrie	PVB/PEB	15/19 (79)
M. D. Anderson	PVB	7/11 (64)
Instituto Nazionale Tumori	PVB	7/14 (50)
M. D. Anderson	BEP	5/6 (83)

Scanned with OKEN Scanner

reexaminare a specimenelor patologice este obligatorie.

Chirurgia

Intervenția chirurgicală tip este salpingo-ooforectomia unilaterală, cu biopsierea ovarului controlateral (pentru a exclude bilateralitatea). Chiar dacă ambele ovare sunt afectate, ovarul cel mai mic poate fi păstrat și boala reziduală tratată prin chimioterapie (de Palo și colab., 1987). Dacă tumoarea depășește 10 cm, există zone de necroză și/sau hemoragie intratumorală sau/și stadiul clinic pare mai avansat decât Ia, se recomandă disecția (sau cel puțin biopsierea) ganglionilor paraaortici.

Radioterapia

În trecut, mulți pacienti cu boală în stadiul I și cvasitotalitatea pacienților cu stadii mai avansate erau iradiați. De Palo recomandă iradierea tuturor disgerminoamelor în stadiul I-III. În cazul afectării ovariene unilaterale, tehnica recomandată constă în iradierea hemipelvisului ipsilateral (cu protecție pentru capul femural și ovarul controlateral) și a ganglionilor paraaortici (limita câmpului superior fiind la T10-T11, iar limita inferioară a câmpului spinal la L4-L5). Pentru stadiul IB, se recomandă iradierea pelvisului și a ganglionilor paraaortici. Doza recomandată pentru iradierea profilactică este de 30 Gy, iar în caz de iradiere curativă de 35-40 Gy, cu un boost de 10 Gy pentru ganglionii afectați. În caz de afectare a ganglionilor retroperitoneali se adaugă iradierea mediastinului și a ariilor ganglionare supraclaviculare (doza fiind de 25 Gy). Afectarea peritoneului abdominal presupune (pe lângă iradierea pelvină) iradiere abdominală totală (cu câmpuri similare celor folosite în cazul tumorilor ovariene epiteliale, 35-30 Gy).

Rezultatele radioterapiei sunt bune; chiar pentru paciente cu stadiul III, supraviețuirea la 5 ani este de 88-90%, iar supraviețuirea liberă de boală de cca 60%.

Chimioterapia

Din 1984 de pacienții cu disgerminoame ovariene avansate au devenit eligibili pentru trialuri bazate pe regimurile PVB și BEP (3-4 cicluri). La aproape toți pacienții s-au obținut răspunsuri complete de lungă durată. Dat fiind că disgerminoamele în stadiul III necesită iradiere extensivă (iar în caz de recidivă chimioterapia va fi mai dificil de efectuat, rezerva medulară fiind diminuată), este clar că la aceste paciente chimioterapia este preferabilă. La pacientele cu tumori stadiul I și II chimioterapia are avantajul de a permite menținerea fertilității. La pacientele mai în vârstă, cu patologie asociată severă, iradierea poate fi tratamentul de elecție.

BIBLIOGRAFIE

1. Altaras MM, Goldberg GL, Levin W. The value of cancer antigen-125 as a tumor marker in malignant germ cell tumors of the ovary. Gynecol. Oncol 1986; 25: 150.

2. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good risk germ cell tumors: a multiinstitutional study, J. Clin. Oncol 1993; 8: 21.

3. Chen LM, Berek JS. Ovary and Fallopian Tubes. In *Cancer Treatment*, 5th edition, edited by Haskell MC and Berek SJ, Saunders WB, Philadelpia 2001.

4. De Palo G et al. Germ cell tumor of the ovary: the experience of the National Cancer Institute of Milan. Int. J. Radiat. Biol. Phys 1987; 13: 853.

5. De Palo G et al. Nondysgerminomatous tumors of the ovary treated with cisplatin, vinblastin and bleomycin: long-term results. Gynecol. Oncol 1992; 47: 239.

6. Gerhenson DM, Copeland LJ, Del Junco G. Second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary. Obstet. Gynecol 1986; 67: 789.

7. Markman M. Oncologic Therapies, edited by Vokess EE and Golomb HM, Springer Verlag Berlin 1999.

Scanned with OKEN Scanner

VIII
TUMORILE OVARULUI – TUMORILE CORDOANELOR SEXUALE – TUMORILE STROMALE

FLOREA I., ALDEA C.

Circa 7% dintre neoplasmele ovariene au originea în stroma gonadală specializată. Deoarece multe sintetizează hormoni steroizi (estrogeni, progesteroni, androgeni, corticosteroizi) au mai fost denumite și tumori funcționale. Această caracteristică nu este însă specifică tumorilor stromale; orice neoplasm ovarian, primar sau secundar poate stimula stroma ovariană, determinând sinteza și secreția de steroizi sexuali. Gonadele și suprarenalele se dezvoltă în arii adiacente ale embrionului și împreună formează ceea ce a fost numit „inelul steroid". Această proximitate a originii embriologice explică faptul că unele neoplasme ovariene stromale au aspect histologic asemănător tumorilor adrenale.

Gonada embrionară este nediferențiată, având potențial bisexual; parenchimul ovarului și testiculului derivă din aceeași stromă gonadală primitivă. Granuloasa și celulele Sertoli sunt omoloage, ca și celulele tecale și Leydig. Aceasta explică de ce atât tumorile ovariene, cât și cele testiculare pot reproduce caracteristici histologice și hormonale ale stromei gonadale masculine și/sau feminine. Clasificarea tumorilor stromale (vezi tabelul) se face în funcție de diferențierea lor (către foliculi ovarieni, tubi testiculari, celule Leydig sau celule ale cortexului adrenal). Majoritatea reprezintă tumori cu orientare „feminină", clasificate ca tumori de granuloasă-tecale. Un procent mai mic are orientare „masculină" – tumorile cu celule Sertoli-Leydig. Gynandroblastoamele conțin celule cu ambele orientări. Tumorile cu celule lipidice reprezintă un grup de neoplasme formate în primul rând din celule Leydig-like, din celule adrenocorticale sau dintr-o combinație a acestora. Uneori, tumorile stromale sunt insuficient diferențiate, ceea ce face dificilă clasificarea lor. După cum s-a menționat anterior, producția hormonală nu este un criteriu fiabil de clasificare a tumorilor ovariene stromale. În mod paradoxal, tumori cu diferențiere „feminină" (de granuloasă sau tecale) pot ocazional să producă androgeni, iar cele cu diferențiere „masculină" să producă estrogeni. În plus, cca 15% dintre tumorile ovariene stromale nu par să producă hormoni.

Deși există și caracteristici clinice comune, cunoașterea istoriei naturale a diverselor tipuri de tumori stromale este necesară atât pentru diagnosticarea precoce, cât și pentru individualizarea tratamentului chirurgical și adjuvant. Cu excepția fibroamelor, prezentarea clinică este dominată de manifestările clinice determinate de secreția hormonală specifică. Hiperproducția de estrogeni (prin sinteză și secreție tumorală sau prin conversie periferică de androgeni) determină simptome de organ dependente de vârstă, mergând de la pubertate precoce izosexuală până la menometroragii și sângerări postmenopuzale. Clinicianul trebuie să ia în considerație și creșterea semnificativă a riscului de cancer endometrial și mamar.

Scanned with OKEN Scanner

Tumori cu celule de granuloasă-stromale a. Tumori de granuloasă – tipul adult – tipul juvenil b. Tumori din grupul tecoame-fibroame – tecomul – fibromul-fibrosarcomul – tumorile stromale sclerozante
Tumori stromale cu celule Sertoli a. Tumori cu celule Sertoli b. Tumori cu celule Leydig c. Tumori cu celule Sertoli-Leydig – bine diferențiate – mediu diferențiate – slab diferențiate – cu elemente heterologe – retiforme – mixte
Tumori stromale cu tubuli inelari
Gynandroblastoame
Tumori stromale cu celule steroidice a. Luteomul stromal b. Tumori cu celule Leydig – cu celule hilare – tipul nonhilar c. Tumori cu celule steroidice nespecificate
Neclasificate

Apariția rapidă a semnelor de defeminizare precoce, mergând până la virilizare, este expresia statusului hiperandrogenic generat de tumori stromale cu celule Sertoli-Leydig sau steroidice.

Date fiind considerabilele diferențe individuale, caracterele histologice, activitatea endocrină, simptomatologia de la debut și factorii prognostici vor fi discutate pentru fiecare din grupele principale ale tumorilor stromale (TS).

TUMORI CU CELULE DE GRANULOASĂ (TCG)

Epidemiologie

Tumorile cu celule de granulosă reprezintă cca 70% din totalul TS (și aproximativ 5% dintre cancerele ovariene). Incidența în SUA și Europa Occidentală este de circa 1,7 cazuri la suta de mii

Scanned with OKEN Scanner

de femei. Vârful de incidență se înregistrează în perioada perimenopauzală, vârsta medie la debut fiind de circa 50 de ani; au fost diagnosticate cazuri încă de la vârsta de 10 ani.

TCG apărute după a treia decadă de viață sunt, histologic și clinic, distincte de cele apărute înainte de vârsta de 30 de ani.

1. TCG de tip adult

Reprezintă 95% din totalul TCG.

Patologie

Diametrul mediu al TCG de tip adult la debut este de circa 11 centimetri; în 10-15% dintre cazuri tumorile au însă dimensiuni mici, putând scăpa examenului clinic pelvin. În secțiune, tumorile sunt predominant chistice, multiloculate, dar pot fi și solide. Examenul microscopic evidențiază o populație celulară alcătuită aproape în exclusivitate din celule de granuloasă, cu o componență adițională de celule tecale și/sau fibroblaste. Tumorile conținând și celule tecale și celule de granuloasă trebuie clasificate ca TCG; termenul de tecom sau tumoare cu celule tecale trebuie rezervat neoplasmelor alcătuite în totalitate din celule tecale. Pot exista mai multe pattern-uri arhitectonice. Tumorile bine diferențiate au pattern microfolicular, macrofolicular, insular sau trabecular. Formele mai puțin diferențiate au pattern sarcomatoid și/sau giriform.

Diagnostic

Majoritatea pacientelor se prezintă cu unul dintre următoarele simptome (sau cu o combinație a lor): sângerare exteriorizată vaginal, distensie sau durere abdominală. Apariția ascitei contribuie la creșterea de volum a abdomenului. Ca și distensia, durerea abdominală cronică este de obicei un simptom tardiv, fiind expresia distensiei capsulare și a manifestărilor compresive date de tumorile de dimensiuni mari (cu diametru de peste 10-15 centimetri). Durerea acută severă poate fi produsă prin torsiune, hemoragie intratumorală sau prin ruptura unei componente chistice. Cele mai frecvente simptome de prezentare sunt, la femeia premenopauzală, sângerările exteriorizate vaginal și tulburările de ciclu menstrual (oligomenoreea sau amenoreea), iar la cea menopauzală sângerările în climax. Aceste manifestări, ca și mastodiniile, hiperplazia endometrială și miohipertrofia uterină sunt expresia secreției tumorale de hormoni estrogeni. Activitatea hormonală a TCG poate fi evidențiată indirect (prin acțiunea asupra structurilor țintă, în special a endometrului) sau direct, prin determinări seriale ale estrogenilor periferici înainte și după intervenția chirurgicală. După intervenția chirurgicală radicală concentrația estrogenilor serici trebuie să revină la nivelul fiziologic, corespunzător vârstei. În studii populaționale pe bolnave cu TCG, frecvența hiperplaziei endometriale adenomatoase a fost de 40-55%, a adenocarcinomului *in situ* de 5-7% și a tumorilor endometriale invazive de 5-15%. Din acest motiv, orice femeie postmenopauzală cu hiperplazie endometrială care nu primește tratament estrogenic și nu este obeză trebuie suspectată de TCG secretantă. Ocazional, pacientele se pot prezenta cu modificări endometriale (reacție deciduală a stromei sau modificări secretorii ale glandelor) consistente cu sinteza tumorală de progesteron. Foarte rar sunt prezente manifestări virilizante (oligomenoree, hirsutism). TCG mai pot secreta și hormoni nesteroidici, peptidici. Dintre aceștia mai important este inhibina (care poate fi utilizată și ca marker de urmărire intra- și posttera-peutică).

Factori prognostici

TCG sunt considerate neoplasme cu grad scăzut de malignitate, fiind din punct de vedere prognostic, similare tumorilor ovariene epiteliale borderline. Această caracterizare reflectă tendința lor de a rămâne localizate și ritmul lent de creștere (care include adesea o fază de latență). Supraviețuirea medie (pentru toate stadiile) este de 5,6 ani, iar timpul mediu până la recidivă pentru bolnavii operați este de peste 6 ani; au fost raportate însă recidive și la mai mult de 10 ani de la tratamentul primar. Cel mai important factor de prognostic este stadiul chirurgical; stadializarea

Scanned with OKEN Scanner

se face urmărind aceleaşi elemente ca şi în cazul tumorilor ovariene epiteliale. Supravieţuirea la 5 ani pentru stadiul I este de peste 95% şi scade pentru stadiile II şi III la 55% şi respectiv 25%. Din fericire, deşi multe tumori au dimensiuni mari în momentul diagnosticului, mai mult de 85% dintre bolnave au boala Ia. Diagnosticarea mai rapidă (în comparaţie cu cea a tumorilor ovariene epiteliale maligne) se datorează atât precocităţii simptomelor (legat de activitatea lor hormonală), cât şi ritmului lent de creştere. Mai puţin de 10% dintre pacientele în stadiul I operate dezvoltă recidive, faţă de 30-40% dintre cele cu stadii mai avansate. Faptul că peste 70% dintre bolnavele cu recidive vor muri reflectă limitele actuale ale opţiunilor terapeutice nechirurgicale.

Alţi factori prognostici semnificativi clinic sunt ruptura tumorală (legat de dimensiunile adesea mari ale tumorii), subtipul histologic, ploidia, indicele fracţiei de fază şi activitatea mitotică (exprimată ca număr de mitoze/câmp) şi atipia nucleară. Pentru stadiul I de boală, graddingul nuclear pare să fie cel mai important factor de prognostic. În unele serii s-a observat o creştere a ratei recidivelor în funcţie de dimensiunea tumorii primare (care ar creşte la 20% pentru tumori cu diametrul de 5-15 cm şi la 30% pentru cele de peste 15 cm); alţi autori contestă această corelaţie. Prognosticul pacientelor cu indice mitotic > 2 este mai nefavorabil.

Având în vedere că multe paciente având TCG avansate vor recidiva, identificarea unor markeri specifici ar facilita diagnosticul precoce al recidivelor, permiţând în acelaşi timp şi monitorizarea eficienţei tratamentului. Dat fiind că estrogenii sunt adesea secretaţi de TCG ei par candidaţii ideali. Din păcate nivelul estradiolului seric este în 10-15% dintre cazuri în limite normale, iar în 30-35% dintre cazuri creşterea sa este marginală. Aceasta face ca într-o serie de cazuri să necesite dozarea altor produse secretate de tumoare. Mai mulţi hormoni peptidici (inhibina, proteina reglatoare a foliculului şi substanţa mullerian-inhibitorie) pot fi utilizaţi. Nivelul inhibinei în sângele periferic este crescut la majoritatea bolnavelor cu TCG (de peste 7 ori faţă de faza foliculară fiziologică); creşterea ei după intervenţia chirurgicală (după revenirea iniţială la valori normale) poate preceda cu câteva luni diagnosticul clinic al recidivei.

2. TCG juvenile

Neoplasmele ovariene sunt rare în copilărie şi adolescenţă; atunci când apar au cel mai des originea în celulele germinale şi numai 5-7% dintre ele se dezvoltă din elemente stromale.

Caracterul particular al histologiei şi biologiei TCG de tip juvenil a fost recunoscut la sfârşitul anilor '80 de către Scully RE. Circa 90% dintre TCG diagnosticate în prepubertate (44% dintre TCG de tip juvenil fiind diagnosticate la paciente cu vârste < 10 ani) şi la femei cu vârsta sub 30 de ani aparţin acestui tip. Istoria naturală a TCG juvenile diferă semnificativ de cea a tipului adult.

Patologie

Macroscopic, TCG juvenile sunt similare tipului adult, având structura solidă sau polichistică, cu sau fără arii de hemoragie şi necroză.

Celulele de granuloasă în TCG juvenile sunt rotunde, cu nuclei hipercromatici cel mai adesea nesegmentaţi şi cu citoplasma aproape întotdeauna moderat sau abundent eozinofilică sau vacuolată (luteinizată). Aceste caracteristici citologice fac posibil diagnosticul diferenţial cu TCG adulte. Examenul microscopic evidenţiază tumori predominant solide cu formare focală de foliculi; pattern-ul uniform (solid sau focal) este mai rar întâlnit. În ariile solide celulele neoplazice pot fi aranjate difuz sau în noduli de diverse dimensiuni. Lumenul folicular conţine material eozinofil sau bazofil. Confuzia cu tumori ale sinusului endodermal sau cu carcinomul embrionar (tumori mult mai agresive, având prognostic şi tratament complet diferit) este posibilă. Diagnosticul diferenţial necesită examinare imunohistochimică şi utilizarea markerilor serici, în coroborare cu datele clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic

Majoritatea pacientelor prepubertare se prezintă cu semne clinice de pseudopubertate precoce izosexuală (mărirea sânilor, dezvoltarea părului pubian şi axilar, dezvoltare somatică superioară vârstei etc.).

Nivelul estradiolului seric este ridicat în quasitotalitatea cazurilor. În majoritatea cazurilor se mai observă creşterea nivelurilor serice ale progesteronului şi testosteronului, precum şi supresia LH şi FSH. Ocazional, hiperandrogenia poate produce sindroame de virilizare. Deşi semnele pseudopubertăţii precoce sau ale virilizării sunt mai spectaculoase, cel mai consistent semn este mărirea de volum a abdomenului cu tumoare palpabilă (în mai puţin de 1% din cazuri aceasta neputându-se palpa). Reflectând distensia capsulară şi compresia organelor adiacente durerea abdominală, constipaţia şi disuria pot fi prezente. Durerea abdominală acută poate fi rezultatul rupturii spontane sau a torsiunii structurilor anexiale. Ascita contribuie la distensia abdominală în 10-20% dintre cazuri.

Frecvenţa bilateralităţii este mică (cca 5%, similară celei din TCG adulte). Majoritatea pacientelor (peste 95%) este diagnosticată în stadiul I (iar 88% în stadiul Ia). Extensia extrovariană în momentul explorării chirurgicale este rară; ruptura intraoperatorie a tumorii a fost raportată în 10% dintre cazuri.

S-a raportat asocierea TCG juvenil cu encondromatoza (boala Ollier) şi concomitent cu hemangiomatoza (sindromul Maffucci). Indivizii cu displazii mezodermale dezvoltă adesea neoplazii în a doua decadă de viaţă (cel mai des sarcoame; pe locul al doilea ca frecvenţă se situează TCG). Displaziile mezodermale generalizate ar putea contribui la patogenia procesului neoplazic.

Factori de prognostic

Dat fiind că peste 98% dintre pacientele cu TCG juvenil au mai puţin de 35 de ani, iar 78% au mai puţin de 20 de ani, cunoaşterea istoriei naturale a bolii este deosebit de importantă pentru managementul primar şi urmărirea posttera-peutică.

Pornind de la simptomele obişnuite de prezentare (mărire de volum a abdomenului cu tumoare palpabilă, adesea de dimensiuni mari, depăşind 10 cm), cca 90% dintre bolnave sunt diagnosticate în stadiul Ia şi Ib. Rata de supravieţuire a acestor paciente (chiar atunci când se includ cazurile cu ruptură tumorală intraoperatorie) pentru o urmărire de 3,5 ani (în literatura de specialitate nu au fost raportate recidive şi decese la mai mult de 3 ani de la intervenţia chirurgicală) este de peste 97%. La pacientele cu pseudopubertate izosexuală precoce prognosticul este chiar mai favorabil, rata recidivei şi a mortalităţii fiind infimă. Apariţia precoce a simptomelor şi prezentarea în stadii localizate pentru marea majoritate a cazurilor este similară celor din tipul adult. Pattern-ul recurenţei pentru boala avansată diferă însă semnificativ; dacă în cazul TCG adulte acesta include adesea o perioadă de latenţă şi un interval liber de boală lung, TCG juvenile avansate sunt mult mai agresive.

Stadiul chirurgical este cel mai important factor prognostic. Pentru acelaşi stadiu chirurgical au fost invocaţi ca factori prognostici semnificativi: mărimea tumorii, aneuploidia, activitatea mitotică şi gradul atipiei nucleare. Aceşti factori par să îşi piardă valoarea discriminativă atunci când sunt aplicaţi la tumorile Ia sau Ib.

Durata monitorizării postterapeutice poate fi limitată (totalitatea recidivelor producându-se în primii 3 ani). Estradiolul şi inhibina pot fi folosiţi ca markeri de supraveghere postterapeutică.

TUMORI DIN GRUPUL TECOAME – FIBROAME

Tecoamele – fibroamele reprezintă un spectru de neoplazii stromale mergând de la tumori compuse exclusiv din fibroblaste producătoare de colagen (fibroame) până la tumori compuse din

Scanned with OKEN Scanner

celule tecale bogate în lipide (tecoame). Acest spectru este continuu, o bună parte din paciente având tumori cu structură mixtă. Clasificarea lor se face în funcție de caracteristicile clinice și histologice. Principalele subclase includ tecoamele, fibroamele-fibrosarcoamele și tumorile stromale sclerozante.

1. Tecoamele

Tecoamele sunt compuse din celule stromale cu conținut lipidic ridicat; clinic se disting de fibroame prin activitatea lor estrogenică. Reprezintă 1% din totalul neoplaziilor ovariene; majoritatea sunt diagnosticate în a șasea sau a șaptea decadă de viață (mai puțin de 10% fiind diagnosticate înainte de vârsta de 30 de ani). Cele cu luteinizare reprezintă o excepție de la regulă, o treime din cazuri diagnosticându-se înainte de 40 de ani.

Patologie

Sunt aproape invariabil clinic benigne. Bilateralitatea este rară (92%). Deși au fost raportate câteva cazuri de diseminare extraovariană, reevaluarea lor anatomoclinică pare să le reclasifice ca fibrosarcoame sau sarcoame stromale slab diferențiate. Macroscopic, tecoamele sunt dense și ferme la palpare, cu suprafața de secțiune galbenă sau portocalie, în funcție de conținutul lipidic intracelular. Cuiburi de celule luteinice sau (mai rar) celule Leydig sunt prezente la examenul microscopic.

Diagnostic

La femeile postmenopauzale simptomul de prezentare cel mai frecvent este sângerarea exteriorizată vaginal; în premenopauză mărirea de volum a abdomenului cu tumoare palpabilă (adesea de dimensiuni mari, mergând chiar până la 40 de cm) și menometroragiile sau amenoreea sunt simptomele de debut cel mai frecvent întâlnite. Ascita este rareori întâlnită.

Dintre tumorile stromale tecoamele sunt considerate printre cele mai active hormonal; tulburările de ciclu menstrual sunt atribuite hipersecreției de estrogeni. Din același motiv, patologia uterină este adesea asociată. Polipi endometriali au fost raportați în 20% dintre cazuri, hiperplazia endometrială în 40-50% dintre cazuri, iar adenocarcinoamele în 10-15% dintre cazuri (de obicei bine diferențiate histologic și minim invazive). Au mai fost descrise miohipertrofii și leiomioame. Jumătate din tecoamele cu luteinizare sunt nefuncționale sau androgenice, având drept efect masculinizarea.

1. Fibroame – fibrosarcoame

Epidemiologie

Fibroamele sunt cele mai frecvente tumori cu celule stromale, reprezentând cca 4% dintre neoplasmele ovariene. Sunt tumori nefuncționale. Deși rareori diagnosticate înainte de vârsta de 30 de ani, pot apărea la orice vârstă. Vârsta medie la diagnostic este de 55 de ani.

Patologie

Bilateralitatea este rară. Volumul lor este variabil (mergând de la dimensiuni microscopice până la tumori cu diametrul de 30-40 de cm). Deși fibroamele ovariene sunt considerate tumori benigne, cca 10% au pleomorfism celular și activitate mitotică crescută. Fibroamele având aceste caracteristici sunt numite fibroame celulare, fiind considerate tumori cu potențial malign scăzut. Circa 1% dintre aceste tumori sunt fibrosarcoame. Distincția între fibroamele celulare și fibrosarcoame se realizează pe baza numărului de mitoze (de 1-3 mitoze/câmp și respectiv > 3 mitoze/câmp).

Diagnostic

Tumorile de acest tip nu sunt funcționale; simptomele hormonodependente lipsesc. Simptomatologia de debut (durere pelvină, sindroame pseudodispeptice, mărire de volum a abdomenului) este legată de creșterea tumorală, cu compresia structurilor adiacente. La diagnostic fibrosarcoamele au dimensiuni mai mari decât fibroamele și sunt de obicei unilaterale. Pe măsură ce tumorile cresc în dimensiuni devin tot mai edematoase, cantități progresiv crescânde de fluid sunt eliminate în exterior. La dimensiuni de > 10 cm ascita este întâlnită în 10-15% dintre

Scanned with OKEN Scanner

cazuri. Circa 1% dintre paciente dezvoltă pe lângă hidroperitoneu și hidrotorax (sindromul Meigs). Hidrotoraxul este rezultatul pasajului transdiafragmatic al lichidului de ascită (de obicei de partea dreaptă). Etiologia ascitei este mai puțin clară. Majoritatea autorilor consideră că este un transudat tumoral, determinat de obstrucție venoasă și limfatică; prezența edemului interstițial, a torsiunii de pedicul și absența unei adevărate capsule tumorale par să susțină această ipoteză. Deși rar întâlnit, cunoașterea acestui sindrom este importantă (există riscul de a li se refuza bolnavelor intervenția chirurgicală și să fie chimiotratate fără documentarea citologică sau histologică a malignității). La explorarea chirurgicală aderența, ruptura, hemoragia și necroza intratumorală sugerează malignitatea.

Prognostic

Tecoamele și fibroamele au prognostic postoperator bun, ca și fibroamele celulare. Fibrosarcoamele au evoluție clinică mai agresivă. În cazul rupturii tumorale intraoperatorii rata recidivei postoperatorii (în condițiile neefectuării tratamentului adjuvant) este semnificativă. Fibrosarcoamele cu indice mitotic ridicat pot recidiva chiar în cazul rezecției aparent complete (chiar fără ruptură intraoperatorie). Absența unei adevărate capsule tumorale a fost invocată ca posibilă explicație. Uneori recidivele apar tardiv (chiar la 10 ani după intervenția chirurgicală cu viză radicală).

2. Tumorile stromale sclerozante

Tumorile stromale sclerozante au fost descrise inițial de Scully și Chalvardian, ca un subgrup histologic și clinic distinct al familiei tecoame – fibroame.

Epidemiologie

Reprezintă mai puțin de 5% dintre tumorile ovariene cu celule stromale și, în majoritate, apar în a doua sau a treia decadă de viață, 80% dintre cazuri fiind diagnosticate înainte de 30 de ani (particularitate unică în cadrul tumorilor stromale). Vârsta medie la debut este de aproximativ 25 de ani.

Patologie

Din punct de vedere histologic, tumorile stromale sclerozante se caracterizează prin pseudolobularea ariilor celulare (care sunt separate de țesut conjunctiv edematos), cu scleroză și angogeneză marcată. Toate cazurile sunt unilaterale și benigne.

Diagnostic

Simptomele și semnele de debut constau în durere pelvină și tulburări ale ciclului menstrual. Deși la diagnostic dimensiunea tumorii poate depăși chiar 20 de cm, ascita este rar întâlnită (spre deosebire de fibroame/fibrosarcoame). Majoritatea tumorilor stromale sclerozante sunt inactive hormonal. Au fost raportate însă și tumori secretoare de steroizi.

Prognostic

Evoluția clinică este benignă; orice morbiditate sau mortalitate postoperatorie este iatrogenă.

TUMORILE STROMALE CU CELULE SERTOLI

Neoplasmele ovariene stromale, demonstrând caracteristici morfologice similare celor testiculare (în diverse stadii ale gonadogenezei), au fost recunoscute și descrise ca entitate antomoclinică de către Meyer în anii '40. Atribuindu-le o origine blastemică a propus termenul de arrhenoblastom (în greaca veche arrhenos = mascul). Dat fiind că o mare parte dintre ele sunt funcționale, fiind asociate cu diverse grade de defeminizare/masculinizare a mai fost propus și termenul de androblastom. Ambii termeni implică masculinizarea (care nu este însă întotdeauna întâlnită, activitatea estrogenică putând chiar predomina; în plus aceasta ar putea duce la includerea unor tumori androgenosecretoare de altă natură). Pentru a exclude aceste posibile confuzii, Morris

Scanned with OKEN Scanner

și Scully au propus denumirea de tumori cu celule Sertoli-Leydig (TSL). În această categorie intră tumori cu celule Sertoli, tumori cu celule Leydig și tumori cu celule Sertoli-Leydig.

1. Tumori cu celule Sertoli

Epidemiologie

Tumorile cu celule Sertoli sunt rare (sinonime: adenoame Pick, foliculom lipidic), reprezentând numai 5% din TSL. Pot apărea la orice vârstă, iar cea medie la prezentare este de 27 de ani.

Patologie

Macroscopic, aceste tumori sunt solide și lobulate, iar suprafața de secțiune este gălbuie. Leziunile sunt unilaterale. Examenul microscopic pune în evidență tubuli solizi sau cavitari, delimitați de celule cu grad de atipie scăzut. Comportamentul malign este rar întâlnit, putând fi anunțat de prezența hemoragiei și/sau necrozei intratumorale, precum și de slaba diferențiere histologică și de activitatea mitotică crescută.

Diagnostic

Peste două treimi din cazuri prezintă simptome și semne de producție estrogenică; prezența secreției androgenice infirmă diagnosticul de tumoare cu celule Sertoli pură. Ca urmare a hiperestrogenismului pot apărea: pubertate izosexuală precoce (în prima decadă de viață), tulburări ale ciclului menstrual în timpul perioadei reproductive sau sângerare exteriorizată vaginal (în climacterium). În funcție de dimensiunea tumorală (în medie de 9-10 cm în momentul diagnosticului) poate apărea durere pelvină sau în etajul abdominal inferior (prin distensie capsulară, torsiune de pedicul și/sau prin distensie abdominală). Examenul pelvin confirmă existența tumorii ovariene. Într-un număr de cazuri s-a raportat hipertensiune arterială refractară la tratament, însoțită de hipokaliemie. Producția tumorală de substanțe renin-like ar putea explica acest sindrom.

Prognostic

Majoritatea tumorilor cu celule Sertoli este diagnosticată în stadiul I, iar cele mai multe sunt bine diferențiate histologic. Aceste date explică prognosticul postopertor bun al acestor neoplasme. Intervenția chirurgicală duce la dispariția simptomelor și semnelor hiperstogenice.

2. Tumorile cu celule Leydig (TCL)

Epidemiologie

TCL sunt rar întâlnite. Similar luteoamelor stromale, vârsta medie la diagnostic este de circa 58 de ani (cu limite raportate între 37 și 86 de ani); puține cazuri sunt diagnosticate înainte de menopauză.

Patologie

Aceste tumori sunt alcătuite numai din celule Leydig. Unii autori le încadrează în familia tumorilor stromale cu celule steroidice (din care ar reprezenta 15-20% dintre cazuri). Din punct de vedere histologic, nu pot fi distinse de celulele luteinice sau adrenocorticale decât prin prezența cristalelor Reinke (care sunt patognomonice pentru celulele Leydig – vezi tabelul, care include și o serie de elemente clinice de diagnostic diferențial). Roth și Sternberg împart TCL în TCL propriu-zise (fără altă specificare) și tumori cu celule hilare. Denumirea de tumori cu celule hilare este rezervată acelor TCL localizate în hilul ovarului. Tipul hilar (mai frecvent) are tendința să se extindă în stroma ovariană. Alte tumori având caracteristicile tumorilor cu celule Leydig (ca localizarea în hilul ovarian sau adiacent fibrelor nervoase nemedulare, continuitatea cu celule hilare hiperplaziate, modificări fibrinoide vasculare în tumoarea cu grupare perivasculară a celulelor), dar fără cristale Reinke sunt clasificate ca tumori cu celule steroide nespecificate.

Diagnostic

Primele simptome și semne clinice sunt date de stausul hiperandrogenic; semnele de virilizare sunt prezente la peste 80% dintre paciente. Acestea includ unul sau mai multe din următoarele simptome și semne: hirsutism, acnee, alopecie de

Scanned with OKEN Scanner

tip androgenic, îngroşarea vocii, atrofia glandei mamare, clitoromegalie. Instalarea şi progresia acestor modificări are loc mai puţin rapid şi dramatic decât în cazul tumorilor cu celule Sertoli-Leydig. După Paraskevas şi Scully intervalul între debutul semnelor de exces androgenic şi diagnosticul clinic a fost în medie de 7 ani. Analiza androgenilor serici arată o creştere evidentă şi constantă a testosteronului; 17-cetosteroizii urinari au cel mai des valori normale sau marginal crescute. Aceste observaţii sugerează că producţia tumorală de androstendionă sau dehidroepiandrosteron este minimală.

Ocazional pot fi întâlnite manifestări estrogenice (tulburări ale ciclului menstrual sau sângerare postmenopauzală exteriorizată vaginal). În aceste cazuri chiuretajul biopsic poate arăta hiperplazie endometrială, polipi endometriali şi/sau carcinom endometrial (în prezenţa sau în absenţa leiomioamelor şi/sau miohipertrofiei uterine). Nu este clar dacă creşterea endrogenilor este expresia secreţiei lor de către tumoare sau a creşterii producţiei lor periferice (prin conversia androgenilor serici de către aromataze).

Tumorile, invariabil unilaterale, sunt de obicei de mici dimensiuni (în medie de 1,5-2,5 cm), putând scăpa examenului clinic pelvin şi chiar mijloacelor de investigaţie imagistică. În prezenţa simptomelor şi semnelor mai sus menţionate, un index de suspiciune diagnostică ridicat este absolut necesar.

Prognostic

Ca şi luteoamele stromale, tumorile ovariene Leydig pure sunt neoplazii benigne; au fost raportate extrem de puţine cazuri cu comportament biologic malign. După intervenţia chirurgicală este de aşteptat regresia manifestărilor androgen-induse. Din păcate, în cca 50% dintre cazuri rămân anumite sechele funcţionale.

3. Tumori cu celule Sertoli-Leydig

Epidemiologie

Tumorile cu celule Sertoli-Leydig sunt printre cele mai frecvente tumori din acest grup. Vârsta medie la diagnostic este de circa 25 de ani, majoritatea (peste 75%) devenind clinic manifeste în a doua sau a treia decadă de viaţă. Mai puţin de 10% dintre cazuri apar perimenopauzal sau în climacterium. Tumorile bine diferenţiate sunt mai frecvent întâlnite la paciente având în medie 35 de ani; cele mediu şi slab diferenţiate au vârful incidenţei cu 10 ani mai târziu.

Patologie

Macroscopic, tumorile Sertoli-Leydig se prezintă cu dimensiuni variabile, majoritatea având însă între 10 şi 15 cm. Cele mai multe au aspect solid, adesea lobulat; altele au structură mixtă, incluzând şi pattern-ul chistic. Numai 3% sunt bilaterale. Tumorile slab diferenţiate tind să aibă dimensiuni mai mari decât cele bine diferenţiate şi să conţină arii de hemoragie şi necroză.

Caracteristicile celulelor Leydig (hilare) şi ale tumorilor cu celule lipidice (lipoidice)

Caracteristica	Celule Leydig hilare	Celule lipidice (lipoidice)
Cristale Reinke	Prezente	Absente
Vârstă	Postmenopauzală	Premenopauzală
Producţie de androgeni	Testosteron	Androstendiona şi Testosteron
Mărime	Nepalpabilă	Palpabilă
Malignitate	Nu	20%
Virilizare	Puţin importantă, lent instalată	Mai rapidă, mai severă

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum arată și denumirea, aceste tumori sunt alcătuite dintr-un amestec de celule Sertoli și Leydig; ele mai pot conține și țesuturi similare celor ale testiculului fetal.

Analiza lui Young și Scott (1985) a adus clarificări importante în ceea ce privește potențialul malign al tumorilor cu celule Sertoli-Leydig. Pe baza caracteristicilor microscopice au fost identificate 4 categorii: (1) bine diferențiate: tubuli de celule Sertoli separați printr-un număr variabil de celule Leydig; (2) mediu diferențiate: cordoane de celule Sertoli imature, separate de stroma conținând celule Leydig; (3) slab diferențiate: tumori compuse predominant din celule Sertoli fuziforme și (4) tumori cu celule Sertoli-Leydig având elemente heterologe (dintre care 15% tumori cu pattern retiform). Acestea din urmă sunt adesea diagnosticate ca adenocarcinoame sau tumori ale sinusului endodermal. Comportamentul malign este demonstrat numai de tumorile slab diferențiate și de cele conținând elemente musculare sau/și cartilaginoase imature. Chiar în cazurile diagnosticate precoce, comportamentul acestor tumori pare să fie deosebit de agresiv. Alte componente heterologe (de exemplu epiteliul mucinos și carcinoid) au o semnificație prognostică mai puțin gravă.

Diagnostic

Efectele clinice ale hipersecreției de androgeni (expresie a predominanței activității secretorii a celulelor Leydig) nu depind așa de mult de vârstă ca cele date de tumorile estrogenosecretoare; modificările sunt însă mai puțin evidente la femeile aflate în postmenopauză (la care cel mai important simptom este sângerarea exteriorizată vaginal). În timpul perioadei reproductive defeminizarea precedă de obicei virilizarea. Virilizarea francă este prezentă la cca 35% dintre paciente; alte 10-15% dintre bolnave au manifestări clinice hiperandrogenice mai discrete. Prevalența manifestărilor androgenice nu se corelează cu gradul de diferențiere histologică; ele sunt observate însă mai puțin frecvent la bolnavele cu tumori heterologe și la cele cu leziuni retiforme. Defeminizarea include oligomenoreea/amenoreea, precum și atrofia sânilor și a celorlalte organe genitale. Indicatori mai fiabili ai hiperproducției de androgeni sunt simptomele și semnele de virilizare (hirsutismul, acneea, răgușeala, clitoromegalia și creșterea libidoului). Creșterea masei musculare și alopecia de tip temporal apar mai rar. Deși dezvoltarea rapidă a simptomelor de virilizare este considerată patognomonică pentru etiologia neoplazică, chiar și la femeile tinere aceasta se face adesea insidios. În majoritatea cazurilor intervalul de timp de la apariția simptomelor până la diagnosticul clinic este de câțiva ani. Diagnosticul preoperator de tumoare cu celule Sertoli-Leydig este imposibil în absența manifestărilor hiperandrogenice; acesta trebuie să fie însă primul diagnostic de luat în considerație atunci când o femeie de 20-40 de ani se prezintă cu manifestări de defeminizare/virilizare și masă anexială palpabilă. Testosteronul seric al acestor bolnave este crescut. Deși nivelul androstendionei serice poate fi crescut, nivelul 17-cetosteroizilor urinari este de obicei normal. Un raport testosteron/androstendionă crescut sugerează prezența unei tumori ovariene androgenosecretoare, cel mai probabil cu celule Sertoli-Leydig. Pascale și colab. au demonstrat posibilitatea supresiei testosteronice în tumori virilizante prin administrarea de GnRh. Manifestările hiperestrogenice apar mai clar în postmenopauză (sângerare exteriorizată vaginal, hiperplazie endometrială, polipi endometriali, carcinom endometrial).

Cele mai frecvente simptome de prezentare la adolescente și femei tinere sunt tulburările ciclului menstrual, virilizarea și simptomele nespecifice generate de efectul de masă al tumorii pelvine/pelviabdominale (care are, în momentul diagnosticului, în medie 10 cm). Dimensiunea tumorii se corelează cu gradul de diferențiere histologică (tumorile bine diferențiate având în medie 5 cm, iar cele slab diferențiate putând depăși 15 cm). Durerea/disconfortul abdominal sau/și distensia abdominală sunt prezente la cca 50% dintre paciente. Durerea poate fi provocată și de distensia capsulară și/sau hemoragia și necroza intratumorală, precum și de compresia

Scanned with OKEN Scanner

structurilor adiacente tumorii. Durerea acută este în majoritatea cazurilor rezultanta torsiunii pediculului ovarian. La peste 95% dintre pacientele simptomatice tumoarea poate fi palpată cu uşurinţă.

Prognostic

Tumorile cu celule Sertoli-Leydig au un comportament biologic net diferit de cel al tumorilor ovariene epiteliale. Deşi în momentul diagnosticului dimensiunile leziunii primare depăşesc adesea 10-15 cm, frecvenţa diseminării extraovariene este de numai 2-3%. Frecvenţa relativă a malignităţii la tumorile cu celule Sertoli-Leydig este de 18-20%. Pentru tumorile maligne tratate exclusiv chirurgical două treimi dintre recidive apar în primul an de la intervenţia chirurgicală; mai puţin de 6-7% dintre recidive apar după un interval liber de boală mai mare de 5 ani. Cele mai frecvente situsuri de recidivă sunt peritoneul şi ganglionii limfatici retroperitoneali. Metastazele la distanţă (mai frecvent în plămân, ficat şi os) sunt mai rar întâlnite. Rata de succes a tratamentelor de salvare pentru aceşti bolnavi este de numai 20%.

Stadiul clinic este cel mai important factor de prognostic; din fericire 96% dintre paciente sunt diagnosticate în stadiul I.

Un alt factor de prognostic este gradul de diferenţiere tumorală (vezi: patologie). Dintre tumorile cu celule Sertoli-Leydig 10% sunt bine diferenţiate, 50% – moderat diferenţiate, 20% – slab diferenţiate şi 20% – heterologe. Comportamente maligne vor dezvolta cca 10% dintre tumorile moderat diferenţiate, 20% dintre cele heterologe şi 60% dintre cele slab diferenţiate.

Au mai fost invocaţi ca factori de prognostic peiorativ dimensiunea tumorii primare, ruptura tumorală intraoperatorie şi activitatea mitotică crescută.

TUMORI STROMALE CU TUBULI INELARI

În 1970, Scully a descris o entitate histologică cu o poziţie intermediară între tumorile cu celule Sertoli şi cele cu celule de granuloasă (caracterizată printr-un pattern tubular inelar), având un comportament biologic distinct. Diferenţieri focale către tumori cu celule Sertoli sau către tumori cu celule de granuloasă sunt frecvent întâlnite. În o treime din cazuri se asociază sindromul Peutz-Jagers (polipoză intestinală + pigmentare melanică orală şi cutanată). Cazurile asociate cu sindrom Peutz-Jeghers sunt invariabil benigne; cca 20% dintre cazurile fără sindrom Peutz-Jeghers (PZ) vor dezvolta metastaze la distanţă.

Epidemiologie

Tumorile stromale cu tubuli inelari reprezintă cca 6% dintre tumorile cu celule stromale. Vârsta medie la apariţie este către mijlocul celei de-a patra decade de viaţă.

Patologie

Microscopic, tumoarea este caracterizată de prezenţa tubulilor simpli şi inelari. Nucleii sunt orientaţi în jurul periferiei şi în jurul unui corp hialin central constituit din materialul membranei bazale; o zona citoplasmică anucleară formează principala componentă a inelului. La pacienţii cu sindrom Peutz-Jeghers tumorile sunt în mod caracteristic multifocale şi prezintă zone de calcifiere.

Diagnostic

Sângerarea exteriorizată vaginal (exprimată prin menometroragie în perioada reproductivă sau ca sângerare postmenopauzală) este cel mai frecvent simptom de prezentare. Menometroragia urmată de episoade repetate şi prelungite de amenoree este frecventă la pacientele fără sindrom Peutz-Jeghers. Disconfortul sau durerea abdominală sunt mai puţin frecvent întâlnite. Simptome şi semne legate de polipoza colonică asociată (la pacientele cu sindrom Peutz-Jeghers) pot fi asociate. Majoritatea tumorilor PJ-asociate nu poate fi detectată prin examen clinic; prin contrast, cele mai multe tumori fără sindrom PJ

Scanned with OKEN Scanner

sunt palpabile. Majoritatea tumorilor cu tubuli inelari secretă estrogeni. În funcție de momentul apariției lor (ca vârstă a pacientei) pot determina apariția pubertății precoce izosexuale, tulburări de ciclu menstrual sau sângerare postmenopauzală. Chiuretajul biopsic poate pune în evidență hiperplazie endometrială, polipoză endometrială și chiar carcinom endometrial.

Prognostic

Prezența sau absența sindromului Peutz-Jeghers este un factor prognostic independent. Neoplasmele PZ-asociate sunt de obicei mici, multifocale, bilaterale și întotdeauna benigne. Clinicianul trebuie însă să ia în considerare faptul că cca 15% dintre paciente vor fi purtătoare de adenoame maligne ale colului, de obicei asimptomatice.

Dintre tumorile neasociate sindromului PZ cca 20% vor avea comportament biologic malign. Extensia extrovariană în momentul diagnosticului și frecvența recidivelor se corelează cu dimensiunea tumorală și activitatea mitotică. În mod caracteristic tumorile cu tubuli inelari au timp de dublare mare, tendința la diseminare limfatică (către ganglionii lomboaortici, mediastinali și supraclaviculari) și la dezvoltare unilaterală.

Dat fiind că tumorile cu tubuli inelari posedă atât caracteristici ale tumorilor cu celule de granuloasă, cât și ale tumorilor cu celule Sertoli, markerii folosiți pentru monitorizarea acestora pot fi utili. Din păcate, estradiolul seric nu este un marker foarte sensibil, în special atunci când volumul bolii reziduale este mic. Rapoarte recente demonstrează sensibilitatea diagnostică a inhibinei serice și a substanței mulleriene inhibitorii. Acești markeri pot fi folosiți și pentru monitorizarea (în cazul bolii avansate) răspunsului la chimioterapie.

GINANDROBLASTOAME

Ginandroblastoamele sunt extrem de rare. Microscopic, se caracterizează prin prezența concomitentă a celulelor de granuloasă (în proporție de cel puțin 10%) și a celulelor Sertoli. Celulele Leydig și celulele tecale pot fi de asemenea prezente.

Vârsta medie la prezentare este de cca 29 de ani (cu limite între 16 și 65 de ani). Simptomele de prezentare cel mai frecvent întâlnite sunt tulburările de ciclu menstrual, în funcție de statusul funcțional predominant (adesea cel hiperandrogenic). Când testosteronul seric este crescut, amenorea, hirsutismul și clitoromegalia sunt adesea constatate. Răspunsurile estrogenice includ menometroragia, sângerarea postmenopauzală și hiperplazia endometrială. În 75% dintre cazuri tumoarea poate fi palpată (deși este de obicei de dimensiuni mici).

Ginandroblastoamele sunt considerate tumori cu potențial malign scăzut.

TUMORI CU CELULE STEROIDICE

Tumorile cu celule steroidice reprezintă numai 0,1% din totalul neoplasmelor ovariene. Subclasele principale includ luteomul stromal, tumorile cu celule Leydig (descrise anterior) și tumorile cu celule steroidice neclasificate.

Macroscopic, au aspect solid, ocazional lobulat. Necroza, hemoragia și degenerescența chistică sunt frecvent întâlnite. În 55% dintre cazuri sunt bilaterale. Dimensiunea tumorală medie (în momentul diagnosticului) este de cca 5 cm. La examenul microscopic se constată cel mai des un pattern arhitectonic difuz (putând fi însă aranjate în cuiburi, ciorchini sau coloane). Celulele poligonale sau rotunde au margini clare, citoplasma eozinofilică și granulară și nuclei centrali.

Luteomul stromal reprezintă cca 25% dintre tumorile cu celule steroidice. De obicei, sunt diagnosticate în a șasea decadă de viață. Dat fiind profilul funcțional predominant estrogenic, cel mai frecvent motiv de prezentare la medic este sângerarea exteriorizată vaginal. Cca 12% dintre paciente au manifestări hiperandrogenice, iar 20% sunt inerte funcțional, fiind descoperite

Scanned with OKEN Scanner

întâmplător. Diametrul tumoral mediu în momentul diagnosticului este de 3 cm. Comportamentul clinic este benign.

Tumorile cu celule Leydig reprezintă 15-20% dintre tumorile cu celule steroidice; au fost descrise anterior (vezi tumorile cu celule Sertoli).

Tumorile cu celule steroidice nespecificate constituie majoritatea tumorilor cu celule steroidice (includ toate tumorile cu celule steroidice care nu corespund criteriilor de încadrare în tipurile menționate mai sus). Istoria naturală și biologia acestor tumori este particulară. Vârsta medie la prezentare este de 42 de ani (cu 10-15 mai devreme decât luteoamele stromale și tumorile cu celule Leydig), putând apărea însă la orice vârstă. Dimensiunea medie la diagnostic este de circa 8,5 cm; frecvența bilateralității este de 5%. În majoritate sunt diagnosticate în stadiul I (cca 81%); numai 13% sunt diagnosticate în stadiile III și IV. Simptomele și semnele clinice sunt legate de activitatea lor funcțională androgenică, estrogenică sau cortizonică (inclusiv sindrom Cushing). Cca 10-15% dintre bolnave sunt asimptomatice, tumoarea fiind descoperită întâmplător. Spre deosebire de luteoamele stromale și tumorile cu celule Leydig, cele cu celule steroidice nespecificate au comportament biologic agresiv. Stadiul bolii, dimensiunea tumorală, necroza și/sau hemoragia intratumorală, activitatea mitotică crescută și prezența sindromului Cushing sunt principalii factori prognostici. După intervenția chirurgicală primară, peste 40% dintre bolnavi vor dezvolta boala extraovariană (majoritatea în primii 3 ani de urmărire; nivelul hormonilor steroizi poate fi utilizat pentru monitorizarea postterapeutică). Rezultatele tratamentelor de salvare sunt nesatisfăcătoare.

TRATAMENTUL TUMORILOR CU CELULE STROMALE

Tratamentul tumorilor ovariene stromale trebuie să țină seama de o serie de factori: stadiul chirurgical, subtipul histologic, vârsta pacientei și dorința sa de a-și menține capacitatea reproductivă etc. (vezi prezentarea tipurilor tumorale).

Necesită tratament:

(1) tumorile heterologe; (2) tumorile cu celule lipidice pleomorfice (în particular pentru tumorile lipoidice nespecificate); (3) sarcoamele și (4) tumorile cu celule granuloase (în special la bolnavele având peste 40 de ani). Valoarea tratamentului adjuvant în stadiile I FIGO cu factori de prognostic peiorativi (tumori de dimensiuni mari, cu necroza și/sau hemoragie intratumorală, ruptură intraoperatorie a tumorii, indice mitotic ridicat) nu este încă stabilită.

Tratamentul optim al tumorilor stromale diagnosticate în stadii avansate, precum și al celor recidivate, nu a fost încă definit. În serii mici atât radioterapia (pentru boala local avansată sau recidivată local), cât și chimioterapia sistemică (pentru boala avansată sau recidivată la distanță) au demonstrat o anumită eficacitate terapeutică.

Tratamentul chirurgical

Pentru femeile aflate la climacterium tratamentul tradițional al tumorilor ovariene presupune îndepărtarea ovarelor, tubelor și uterului. Nu este însă deloc clar beneficiul terapeutic adus de îndepărtarea uterului normal și a anexei controlaterale. Este necesar să se discute cu bolnava riscurile și beneficiile legate de intervenția chirurgicală extensivă.

Pentru bolnava tânără, de vârstă fertilă și care dorește să își păstreze posibilitatea de a procrea, ooforectomia + anexectomia unilaterală reprezintă intervenția de elecție. Chiuretajul uterin fracționat este obligatoriu la bolnavele cu sângerare uterină sau cu simptome/semne de hiperestrogenism, condiționând menținerea uterului. Diagnosticul histologic extemporaneu al tumorilor stromale nu este ușor de stabilit. În cazul tumorilor predominant solide și nu foarte pigmentate (necolorate brun sau portocaliu, ceea ce ar indica un conținut lipidic ridicat), disgerminomul și tumorile germinale mixte trebuie excluse

Scanned with OKEN Scanner

intraoperator (pentru aceste tumori afectarea ovarului controlateral şi a ganglionilor retroperitoneali trebuie verificată). Dacă diagnosticul histologic nu este clar, trebuie efectuate examinarea şi eventuala biopsiere a ovarului controlateral, lavajul peritoneal cu examen citologic, examinarea atentă a peritoneului cu biopsierea suprafeţelor suspecte şi omentectomia.

Intervenţia chirurgicală reprezintă o terapie definitivă şi suficientă pentru neoplaziile stromale benigne, incluzând tecoamele, fibroamele, ginandroblastoamele, luteoamele stromale, tumorile stromale sclerozante, tumorile cu celule Leydig, tumorile cu celule Sertoli şi cele cu celule Sertoli-Leydig bine diferenţiate. Tumorile cu tubuli inelari pot fi tratate în acelaşi mod, dacă se face o corectă evaluare a endocervixului pentru a exclude adenoma malignă a cervixului. Confirmarea histologică a tumorii cu celule de granuloasă, a celei cu celule Sertoli-Leydig moderat sau slab diferenţiate ca şi a celor cu tubuli inelari fără sindrom Peutz-Jeghers necesită o stadializare chirurgicală completă. Aceasta include biopsii multiple la nivelul ariilor peritoneale cu risc crescut, omentectomie, biopsiere sau disecţie a ganglionilor pelvini şi aortici. În absenţa bolii extraovariene, dacă pacienta doreşte păstrarea fertilităţii, menţinerea uterului şi a anexei controlaterale rămâne o opţiune posibilă (efectuând desigur chiuretajul uterin în cazul tumorilor estrogeno- sau androgeno-secretoare). Dacă boala este extinsă extrovarian sau dacă menţinerea fertilităţii nu constituie o preocupare, se indică histerectomia cu salpingo-ooforectomia bilaterală.

La pacientele premenopauzale cu tumori androgenice, îndepărtarea tumorii determină reluarea menstruaţiei în 1-2 luni, iar fertilitatea nu este afectată. Sânii revin rapid la dimensiunile normale. Hirsutismul, clitoromegalia şi răguşeala dispar mai lent. Determinarea nivelului seric al hormonilor steroizi secretaţi de tumoare (testosteronul pentru tumorile Sertoli-Leydig şi alte tumori androgenice, estradiolul pentru tumorile cu celule de granuloasă) poate fi folosit pentru urmărirea postterapeutică.

Deşi valoarea citoreducţiei nu a fost demonstrată în cazul tumorilor cu celule stromale, unii autori, bazându-se pe rezultatele obţinute în tratamentul tumorilor ovariene epiteliale, recomandă efortul chirurgical maximal chiar în cazul bolii avansate. Valoarea citoreducţiei tumorale secundare este controversată; în cazul tumorilor cu celule de granuloasă şi a tumorilor stromale cu tubuli inelari neasociate cu sindrom Peutz-Jeghers ea pare însă benefică (citoreducţia repetată oferind bolnavelor o bună paliaţie). Aceasta arată importanţa cunoaşterii de către chirurg a istoriei naturale a diverselor tipuri de tumori stromale.

Tratamentul postoperator

Tumorile cu celule de granuloasă (tipul adult)

Locul şi rolul chimioterapiei în tratamentul TCG nu este încă bine stabilit.

În boala avansată s-au obţinut remisiuni (marea majoritate parţiale) prin regimuri conţinând săruri de platină (Colombo, 1986; Gershenson, 1996). Regimurile mai active sunt PAC (cisplatin + adriamicină + ciclofosfamidă), PVB (cisplatin + vinblastin + bleomycin) şi PEB (cisplatin + etoposid + bleomycin). Rata globală a răspunsului este de 35-50%. Sunt preferate (fiind mai puţin toxice) regimurile PAC şi PEB – 5-6 cicluri.

Multe TCG exprimă receptori ai hormonilor steroizi. Au fost raportate răspunsuri terapeutice (ocazional de lungă durată) la progestative (medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat) şi la agoniştii GnRH (cca 50% remisiuni parţiale – Fishman, 1994). Toxicitatea tratamentului hormonal este mică.

Nu există un consens nici în privinţa locului terapiei postoperatorii în boala local avansată operată. Unii autori recomandă folosirea unor combinaţii pe bază de săruri de platină. Colombo şi colab., utilizând combinaţia PVB la paciente cu

Scanned with OKEN Scanner

boală minimă reziduală, au obținut o prelungire a intervalului în care boala nu se manifestă. Rubin și Sutton recomandă regimul BEP (3-6 cicluri) care ar permite prelungirea atât a intervalului liber de boală, cât și a supraviețuirii (vezi figura nr. 3). Aceste rezultate ar trebui comparate cu cele obținute prin strategii alternative (radioterapie, tratament hormonal, supraveghere postterapeutică).

Tratamentul recidivelor trebuie individualizat (în funcție de vârstă, status de performanță, afecțiuni asociate). Având în vedere pattern-ul de creștere a tumorilor cu celule stromale (lent, cu intervale libere de boală lungi) mulți autori recomandă rezecție chirurgicală urmată de supraveghere. În funcție de situsul recidivei, radioterapia (după intervenția chirurgicală) reprezintă o opțiune alternativă. Există puține date cu privire la impactul chimioterapiei sau hormonoterapiei postoperatorii.

Nu există date convingătoare care să susțină utilizarea terapiei adjuvante la pacienții cu stadiul I de boală. Rubin și Sutton recomandă polichimioterapia (regimul BEP – 3 cicluri) pentru tumorile stadiul IC, cu ruptură pre sau intraoperatorie, în special pentru pacientele în vârstă de peste 40 de ani (sau nedorind păstrarea funcției reproductive) și chiar la pacientele cu tumori stadiul IA cu vârste peste 40 de ani (vezi figurile 1 și 2).

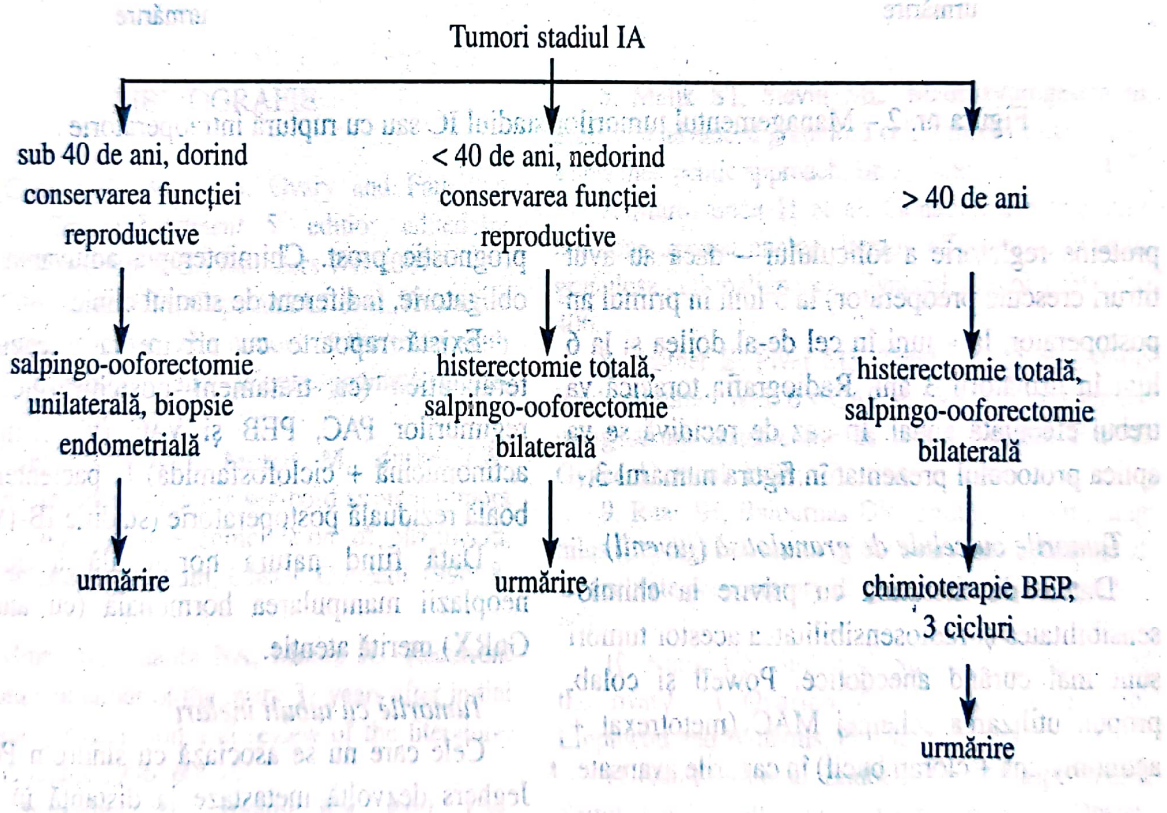


Figura nr. 1 – Managementul tumorilor de granuloasă stadiul IA (după Rubin)

Unii autori au raportat ameliorarea rezultatelor terapeutice (în sensul îmbunătățirii intervalului liber de boală și a ratei duratei supraviețuirii) prin iradiere pelvină; analiza statistică a datelor prezentate nu susține această concluzie. Hormonoterapia adjuvantă este în curs de evaluare.

Supravegherea postterapeutică implică controale clinice și serologice (markeri tumorali – inhibina, substanța inhibitorie mulleriană sau

Scanned with OKEN Scanner

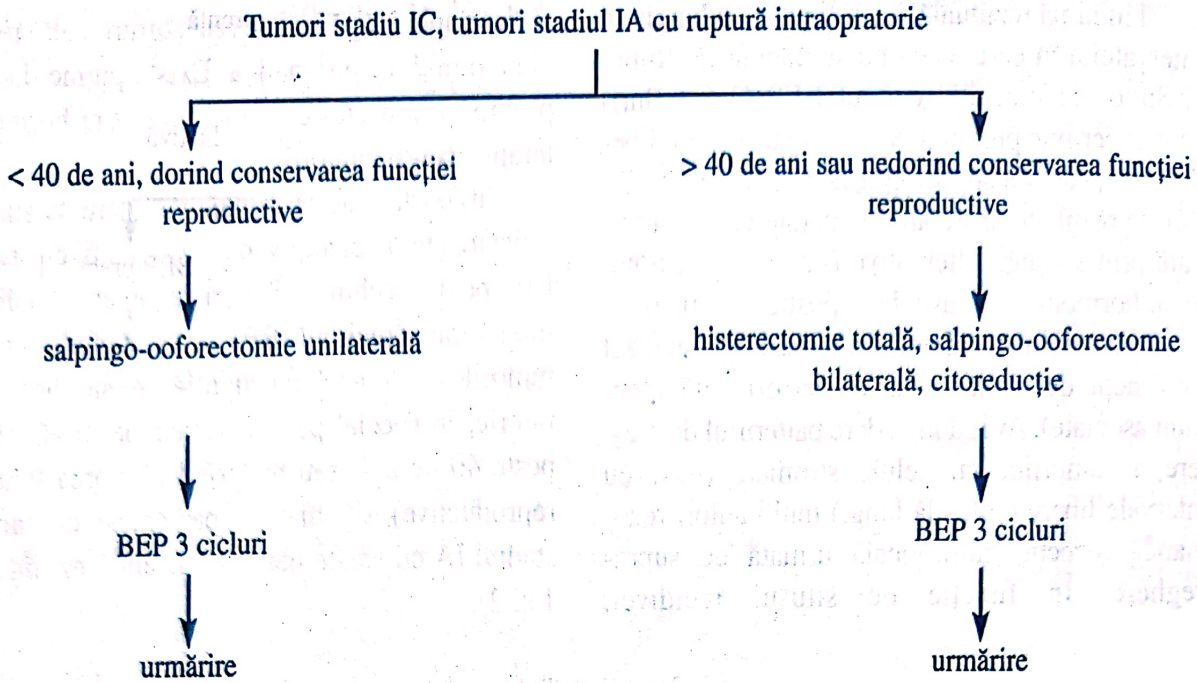


Figura nr. 2 – Managementul tumorilor stadiul IC sau cu ruptură intraoperatorie

proteina reglatorie a foliculului – dacă au avut titruri crescute preoperator) la 3 luni în primul an postoperator, la 4 luni în cel de-al doilea și la 6 luni în următorii 3 ani. Radiografia toracică va trebui efectuată anual. În caz de recidivă se va aplica protocolul prezentat în figura numărul 3.

Tumorile cu celule de granuloasă (juvenil)

Datele de literatură cu privire la chimiosensibilitatea și radiosensibilitatea acestor tumori sunt mai curând anecdotice. Powell și colab. propun utilizarea schemei MAC (metotrexat + actinomycină + clorambucil) în cazurile avansate.

Fibrosarcoame

Fibrosarcoamele au comportament biologic agresiv. Chimioterapia adjuvantă (cu antracicline, săruri de platină sau combinații ale acestora) ar putea ameliora rezultatele terapeutice.

Tumori cu celule Sertoli-Leydig

Tumorile cu celule Sertoli-Leydig slab diferențiate sau cu elemente heterologe au prognostic prost. Chimioterapia adjuvantă este obligatorie, indiferent de stadiul clinic.

Există rapoarte cu privire la eficacitatea terapeutică (ca tratament postchirurgical) a regimurilor PAC, PEB și VAC (vincristină + actinomicină + ciclofosfamidă) la pacientele cu boală reziduală postoperatorie (stadiile IB-IV).

Dată fiind natura hormonală a acestor neoplazii manipularea hormonală (cu analogi GnRX) merită atenție.

Tumorile cu tubuli inelari

Cele care nu se asociază cu sindrom Peutz-Jeghers dezvoltă metastaze la distanță în 20% dintre cazuri.

În boala avansată au fost primite răspunsuri terapeutice (inclusiv remisiuni complete) la schema PEB.

Tumorile cu celule steroidice nespecificate

Pentru tumorile de dimensiuni mari (> 8 cm) chimioterapia adjuvantă (regimurile BEP sau BV-CAP) este recomandată.

Scanned with OKEN Scanner

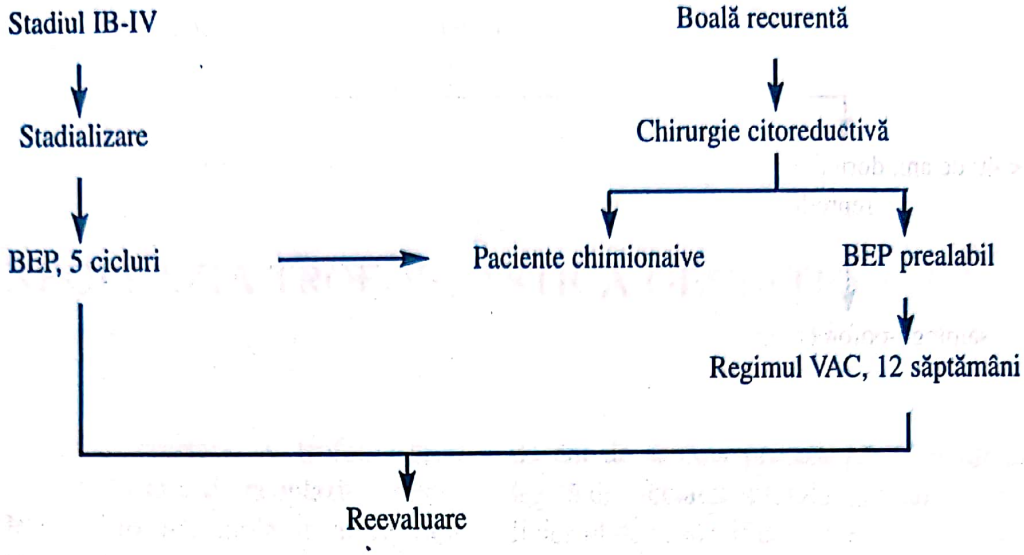


Figura nr. 3 – Managementul bolii avansate şi al bolii recidivate

BIBLIOGRAFIE

1. Chen LM, Berek JS. Ovary and Fallopian Tubes. In *Cancer Treatment,* 5th edition, edited by Haskell MC and Berek SJ, Saunders WB 2001.

2. Gershenson DM, Copeland LJ et al. Treatment of metastatic stromal cells tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin and ciclophosphamide, Obstet Gynecol 1987; 70: 765.

3. Gerhenson DM, Morris M, Burke TW. Treatment of poor prognosis sex-cord stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide and cisplatinum, Obstet. Gynecol 1996; 8: 527.

4. Hines JF, Khalifa NA, Moore JL. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature, Gynecol. Oncol 1996; 60: 484.

5. Homesley HD, Bandy BN, Roth LM. Bleomycin, etoposide and cisplatinum combination therapy of ovarian granulosa cell and other stromal malignancies: a GOG study, Gynecol. Oncol. 1999; 72: 131.

6. Malik ST, Slevin ML. Medroxyprogesterone acetate in advanced granulosa cell tumors of the ovary: a new therapeutic approach, Br. J. Canc., 1991; 63: 410.

7. Martikainen H et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy, Gynecol. Oncol 1989; 35: 406.

8. Pastner B, Piver MS. Treatment of metastatic lipid cell tumor With BV-CAP and VAC chemotherapy using serum testosterone as tumor marker, Eur. J. Gynecol. Oncol. 1988; 97: 1054.

9. Raaf JH, Bajournas DR, Smith DN. Virilizing hilus (Leydig) cell tumor of the ovary: the challenge of an accurate preoperatory diagnosis, Surgery 1983; 94: 951.

10. Rubin CS, Sutton G. Stromal cell tumors of the ovary. In *Ovarian Cancer,* second edition, Lippincott and Williams, Philadelphia, 2001.

11. Van Dessl et al. Endocrinological aspects of a Sertoli-Leydig cell tumor: case report, Br. J. Obstet. Gynecol 1990; 97: 1054.

12. Young RH et al. Ovarian sex cord tumors with anular tubules: review of 74 cases, Cancer 1982; 50: 1384.

Scanned with OKEN Scanner

IX
NEOPLAZIA TROFOBLASTICĂ GESTAȚIONALĂ

FLOREA I., ALDEA C.

Tulburările de creștere a trofoblastului generează un spectru larg de neoplazii. Acestea includ mola hidatiformă, mola invazivă (terminologia veche – *corioadenoma destruens),* coriocarcinoamele gestaționale și tumorile trofoblastice ale situsului placentar. Actualmente, aceste tumori sunt desemnate cu termenul colectiv de boală trofoblastică gestațională (BTG) sau neoplazie trofoblastică gestațională (NTG); dată fiind extraordinara eficiență a chimioterapiei în managementul molei invazive și al coriocarcinoamelor, relevanța clinică a diagnosticului histopatologic a scăzut.

Deși derivate din țesuturi fetale, invadează aproape în exclusivitate țesuturile materne. Capacitatea trofoblastului normal de a invada endometrul și vasele sale sanguine (celule trofoblastice fetale ajungând chiar în plămânii materni) explică agresivitatea biologică a molei hidatiforme și a celei invazive. Existența unui marker cu înaltă sensibilitate și specificitate, dar și extraordinara chimiosensibilitate (coriocarcinoamul fiind prima tumoare solidă vindecată prin chimioterapie ca unică modalitate de tratament) reprezintă două caracteristici remarcabile ale NTG.

Mola hidatiformă precedă boala malignă la aproximativ 50% dintre paciente; în 25% dintre cazuri antecedentele personale includ o sarcină normală și în alte 25% dintre cazuri o sarcină ectopică. Diagnosticul nu este întotdeauna ușor de stabilit. Dacă NTG apare la scurt timp după sarcină, indicele de suspiciune diagnostică este destul de înalt; NT poate apărea însă și la distanță de ani de sarcina precedentă. Simptomatologia legată de afectarea tractului genital inferior poate fi destul de nespecifică, iar biopsiile pot să indice leziuni de tip anaplazic (chiuretajul bioptic putând fi chiar negativ atunci când leziunile sunt localizate profund în miometru). Unele bolnave au numai boala metastatică, afectarea uterină neputând fi demonstrată. Metastazele la distanță sunt ubicuitare (putând fi întâlnite la nivelul tractului gastrointestinal, sistemului urogenital, ficatului, plămânului, creierului etc.). Ignorarea, în cadrul procedurilor de căutare a tumorii primare, a unei NTG (cu efectuarea dozării de HCG) poate conduce la efectuarea unor intervenții diagnostice invazive.

PATOLOGIE

Trofoblastul constituie o componentă majoră a blastocistului în momentul implantării (care are loc la 5-8 zile după fertilizare). Nu numai cito și sincițiotrofoblastul, ci și vasele sanguine și țesuturile de suport ale placentei își au originea în celulele trofoblastice primitive pluripotente. Țesutul trofoblastic invadează întreaga grosime a endometrului decidualizat în circa 6 săptămâni; unele celule sincițiotrofoblastice penetrează miometrul.

Capacitatea de invazie vasculară a trofoblastului este esențială pentru formarea placentei hemocoriale. Viabilitatea trofoblastului fetal este limitată în timp, depășind foarte puțin perioada gestației normale. Limitarea supraviețuirii și

Scanned with OKEN Scanner

invazivității deosebesc trofoblastul normal de cel malign. Mola hidatiformă completă sau parțială, mola invazivă și coriocarcinomul demonstrează proliferarea celulelor cito și sincițiotrofoblastice care mențin secreția de HCG. Prin contrast, tumorile trofoblastice ale situsului placentar derivate din celulele trofoblastice intermediare produc cantități reduse de HCG și de lactogen placentar.

Mola hidatiformă

Sarcinile caracterizate prin prezența vililor hidropici pot fi clasificate (în urma examinării histopatologice și a studiului citogenetic) ca: (1) mole complete având genotip diploid cu derivație paternă (diploidie diandrică) și (2) mole parțiale având genotip triploid ce încorporează un complement cromozomial paternal extra haploid (triploidie diandrică). Între cele două tipuri lezionale, având origini citogenetice diferite, nu există forme intermediare. Distingerea celor două sindroame molare este importantă, ele având prezentări clinice și risc de dezvoltare a sechelelor maligne diferite. Tabelul de mai jos prezintă principalele caracteristici ale celor două sindroame.

Mola hidatiformă completă (clasică) se caracterizează prin hiperplazierea difuză a elementelor citotrofoblastice și sincițiotrofoblastice, edem generalizat al vilozităților coriale (includând formarea de cisterne centrale, care dau aspectul macroscopic caracteristic) și absența embrionului, care se resoarbe înainte ca sistemul cardiovascular să se dezvolte. Din acest motiv, eritrocitele fetale (nucleate) nu pot fi observate la nivelul capilarelor viloase. Deși aspectul macroscopic este sugestiv, confirmarea microscopică a diagnosticului este întotdeauna necesară. Cercetările lui Kajii și Ohama au arătat că în mola completă cromozomii sunt de origine paternală. Investigațiile ulterioare au demonstrat că mola completă 46, XX rezultă din reduplicarea unui spermatozoid haploid (23, X) în interiorul ovulului, în timp ce mola 46, XY necesită prezența a doi spermatozoizi, unul cu cromozomi

Caracteristici anatomoclinice ale sarcinilor molare

Caracteristica	Mola completă	Mola parțială
Sinonim	Clasică; adevărată	Incompletă
Vili	Tumefiere pronunțată	Vili hidropici focali, mulți vili normali
Trofoblast	Hipertrofie cito și sincitiotrofoblastică	În principal hiperplazie sincițială focală, puțin importantă
Embrion	Moare precoce	De obicei moare până în 9 săptămâni; poate supraviețui până la termen
Capilare viloase	Fără eritrocite fetale	Multe eritrocite fetale
Vârstă gestațională	De obicei 8-16 săptămâni	10-22 săptămâni
Nivelul HCG	De obicei > 50.000 mIU/ml	75% < 50.000 mIU/ml
Potențial malign	15-25%	5-10%
Cariotip	49, XX (95%)	Triploid (80%)
Mărimea pentru vârstă mică; mare	33% 33%	65% 10%

Scanned with OKEN Scanner

23, X şi celălalt cu garnitura 23, Y. Riscul de transformare malignă este semnificativ (15-25%).

Prin contrast, mola hidatiformă parţială este invariabil asociată cu prezenţa embrionului sau foetusului şi a membranelor. De obicei embrionul moare până în a 9 săptămână de gestaţie, dar poate supravieţui până în al doilea sau chiar al treilea trimestru. Hiperplazia trofoblastică, limitată la celulele sinciţiale, este puţin evidentă. Tumefierea hidropică a vililor este focală şi mai puţin evidentă decât în mola completă (putând trece neobservată la examenul clinic şi chiar la cel anatomopatologic). Există capilare funcţionale, la nivelul cărora pot fi observate eritrocite fetale nucleate. Riscul sechelelor maligne este mult mai redus (5-10%).

Mola invazivă

Mola invazivă se caracterizează prin invazia de către vilozităţile molare (având caracteristicile histologice ale molei complete) a miometrului şi sistemului venos, asociind frecvent hemoragie şi necroză tisulară. Este rareori diagnosticată dacă nu se efectuează histerectomia. Neoplasmul poate penetra peretele uterin, cu ruptură în ligamentul lat sau în cavitatea pelvină. Mola invazivă este capabilă să producă „metastaze", adesea în vagin sau plămâni, dar şi medulare şi cerebrale. Această formă de NTG are caracteristici de tumoare malignă (invazivitate locală şi la distanţă), dar are o viabilitate limitată. Evoluţia sa naturală include şi posibilitatea remisiunii spontane. Nu trebuie considerată o entitate intermediară între mola neinvazivă şi coriocarcinom; riscul de a se complica cu un coriocarcinom nu este mai mare decât cel al molei neinvazive.

Coriocarcinomul gestaţional

Coriocarcinomul gestaţional poate apărea prin transformarea malignă a ţesutului molar sau ca leziune *de novo*, din placenta sarcinii la termen sau a unui avort spontan. Se caracterizează prin prezenţa unei populaţii dimorfice de elemente sinciţio şi citotrofoblastice, cu diferite grade de pleomorfism şi anaplazie. Biopsiile situsurilor metastatice pot fi etichetate (în lipsa unei anamneze corespunzătoare) ca metastaze carcinomatoase sau sarcomatoase. Vilozităţile corionice sunt absente (chiar la nivelul situsului primar, uterin). Coriocarcinomul gestaţional invadează rapid vasele sanguine, cu apariţia de metastaze hematogene. Progresia bolii este rapidă, cu prognostic fatal în absenţa tratamentului.

Tumoarea trofoblastică a situsului placentar

Aceste tumori sunt compuse predominant din celule citotrofoblastice intermediare, cu originea în situsul de implantare placentară. Dată fiind proporţia redusă de elemente sinciţiotrofoblastice, nivelul HCG este adesea redus (lactogenul placentar pare să fie un marker mai fiabil). Pot apărea consecutiv oricărui tip de sarcină şi au comportament local agresiv, cu invazie miometrială. Metastazele la distanţă sunt rare. Este mai chimiorezistentă decât celelalte forme de NTG.

EPIDEMIOLOGIE

Studii mai vechi oferă cifre discutabile, combinând adesea datele epidemiologice pentru mola hidatiformă completă, mola hidatiformă parţială, mola invazivă şi boala trofoblastică gestaţională malignă. Incidenţa molei hidatiforme în Asia, Africa şi America Centrală şi de Sud este probabil mult supraevaluată, datele fiind obţinute din registrele de spital (în absenţa registrelor populaţionale). Multe studii raportează incidenţa NTG la rata născuţilor vii; neluarea în consideraţie a ratei locale a avorturilor (spontane şi provocate) poate distorsiona datele statistice.

Mola hidatiformă (MH)

Studiile populaţionale indică o incidenţă a molei hidatiforme de 0,26-2,1 la 1000 de naşteri. Studiile bazate pe registrele spitaliceşti raportează

Scanned with OKEN Scanner

incidențe de la 1:85 până la 1:1724. Au fost invocați o serie de factori de risc (vezi tabelul următor).

Rate de risc pentru sarcina molară

Factor de risc	Rata de risc
Sarcina molară anterioară	20-40
Vârsta mamei	
< 20 de ani	1,5
> 40 de ani	5,2
Avorturi spontane anterioare	1,9-3,3
Inseminarea artificială	0,5
Conținutul scăzut de vitamina A și folați în dietă	0,6
Paritatea > l, avorturi 0	0,2-2,6

Incidența MH se corelează cu vârsta maternă; vârstele sub 20 sau peste 40 de ani sunt considerate de risc. Bagshaw și colab. raportează o creștere de peste 400 de ori a riscului pentru femeile având peste 50 de ani și de 6 ori pentru cele având sub 15 ani. Sarcinile molare și avorturile anterioare reprezintă factori de risc, în timp ce sarcinile duse la termen (cu excepția celor gemelare) sunt factori de protecție. După o sarcină molară riscul unei alte sarcini molare este de 0,5-2,6%, crescând la 33% după cel de-al doilea episod și la 100% după cel de-al treilea. Riscul relativ de MH la pacientele cu avorturi frecvente este de 32. Dieta cu conținut scăzut de vitamina A și folați a fost invocată ca factor de risc.

Mola invazivă

Incidența sa este greu de stabilit. Pe baza specimenelor de histerectomie, a fost apreciată la cca 5-10%. Unii autori sugerează că aceste cifre ar putea crește în cazul efectuării intervenției chirurgicale mai devreme.

Coriocarcinomul

Epidemiologia coriocarcinomului gestațional a fost mai puțin studiată, în parte și din cauza dificultății controlului histologic al cazurilor. Cca 50% dintre cazuri survin după o sarcină molară. Cca 25% dintre cazuri apar după un avort sau sarcină ectopică și alte 25% după o sarcină la termen. Riscul relativ după o sarcină la termen este de 1:40.000, iar sarcina molară crește de 1000 de ori acest risc.

Tumoarea trofoblastică a situsului placentar (TTSP)

Grupul de risc este reprezentat de femeile de vârstă fertilă; ocazional sunt diagnosticate cazuri și în a 6-a decadă de viață. Vârsta medie la debut este de 30 de ani.

DIAGNOSTIC

Mola hidatiformă

Diagnosticul de molă hidatiformă trebuie suspectat la orice femeie cu sângerare în prima jumătate a sarcinii, *hyperemesis gravidarum* sau toxemie înainte de a 24-a săptămână de gestație. Suspiciunea este întărită de prezența unui uter mai mare decât vârsta gestațională calculată (dacă MH este intactă, mărimea uterului este invariabil mai mare decât cea corespunzătoare vârstei de 12 săptămâni) și de absența bătăilor cordului fetal. Dezvoltarea hipertensiunii arteriale înainte de primele 24 de săptămâni de gestație este sugestivă pentru diagnosticul de sarcină molară. Tabelul următor punctează câteva dintre elementele de diagnostic.

Numeroase situații clinice trebuie luate în considerație atunci când se face diagnosticul diferențial (iminență de avort, moartea fetală intrauterină, placenta praevia, hidramniosul, sarcină normală asociată cu fibroidul uterin sau neoplasmul ovarian etc.); anamneza, examenul fizic și ecografic și dozarea beta-HCG vor clarifica situația diagnostică.

Înainte de expulzarea de vezicule, un diagnostic de certitudine se poate stabili invaziv, prin amniocenteză. Ecografia abdominală reprezintă

Scanned with OKEN Scanner

I. Date clinice
Sângerare în prima jumătate a sarcinii
Durere în etajul abdominal inferior
Toxemie înainte de a 24-a săptămână gestațională
Hyperemesis gravidarum
Uter *large for date*
Absența bătăilor cordului fetal și a părților fetale
Semne de hipertiroidie
Expulzia de vezicule
II. Date paraclinice
Ecografia
Amniocenteza cu amniografie
Radiografia toracică
Dozarea beta-HCG seric (nivel peste cel corespunzător sarcinii)

însă metoda diagnostică de elecție, fiind simplu de efectuat, neinvazivă și cu o foarte bună specificitate și sensibilitate diagnostică. Aceasta pune în evidență multiple ecouri intrauterine (într-un uter *large for date)* precum și (în mola completă) absența fătului și a sacului gestațional. Chiar și la pacientele care au expulzat veziculele patognomonice, ecografia este recomandabilă, pentru a exclude prezența fetală. Erori sunt posibile la paciente cu volum uterin mai mic decât cel corespunzător vârstei de 14 săptămâni, unde imaginea ecografică poate fi asemănătoare celei din avortul incomplet.

Înainte de apariția ecografiei, amniocenteza combinată cu amniografia reprezenta testul diagnostic de confirmare a molei hidatiforme. Dacă după introducerea acului se obține lichid amniotic, sarcina este considerată normală (probabilitatea ca mola și un făt normal să coexiste este extrem de redusă; aceasta trebuie însă suspectată în caz de toxemie). Dacă nu se obține lichid amniotic, se efectuează (după introducerea pe ac a substanței de contrast) o radiografie abdominală. Dispersia substanței de contrast în jurul veziculelor creează imaginea caracteristică „de fagure de miere".

Valoarea medie a beta-HCG seric în sarcina molară este de circa 200.000 mIU/ml, valoarea de vârf în sarcina normală fiind de numai 50.000-100.000 mIU/ml. Valoarea crescută a HCG la o pacientă cu sarcină ecografic normală trebuie să alerteze medicul asupra posibilității existenței unui coriocarcinom (gestațional sau cu celule germinale).

Mola invazivă

Clinic, mola invazivă se manifestă ca o MH mai agresivă (invadând sau chiar penetrând miometrul și vasele sanguine). Se pot produce hemoragii severe (vaginale sau chiar intraperitoneale, consecutiv rupturii uterine). Mola invazivă este capabilă să producă diseminări la distanță (cel mai des vaginale sau/și pulmonare). Eventualele metastaze pot fi expresia coexistenței unui coriocarcinom.

Diagnosticul de certitudine este stabilit prin examenul histologic al piesei de exereză uterine; acesta este rareori pus, majoritatea pacienților cu molă hidatiformă fiind tratați fără a se recurge la histerectomie. Diagnosticul de invazie uterină (element caracteristic pentru mola invazivă) este

Scanned with OKEN Scanner

greu de stabilit prin chiuretaj uterin. Metode imagistice neinvazive, precum rezonanța magnetică nucleară sau arteriografia pot sugera diagnosticul de molă invazivă. Ele nu au însă valoare pentru tratamentul bolii, chimioterapia administrându-se în funcție de pattern-ul de regresie a titrului beta-HCG și nu în funcție de prezența/absența invaziei miometriale.

Tumoarea trofoblastică a situsului placentar (TTSP)

Descrisă de către Kurman și colab. (1976) TTSP a fost inițial considerată o endometrită sincițială benignă („pseudotumoare trofoblastică"). Constatarea posibilității evoluției agresive, cu metastaze la distanță, a dus la reevaluarea acestei percepții.

Boala trofoblastică gestațională postmolară (BTGPM)

Aproximativ 20% dintre pacientele cu evacuare a unei sarcini molare complete vor dezvolta BTGPM; 70-90% dintre aceștia vor avea mola persistentă sau invazivă, iar restul coriocarcinoame.

Mai mulți factori au fost asociați cu riscul de a dezvolta BTGPM (niveluri extrem de ridicate ale beta-HCG, dezvoltarea complicațiilor pulmonare în timpul evacuării molare, eclampsia și subinvoluția uterină după evacuare, prezența chisturilor luteinice tecale, vârsta maternă peste 40 de ani). Monitorizarea nivelului HCG este cea mai sensibilă metodă de predicție a dezvoltării BTGPM. Prima recoltare (pentru stabilirea nivelului de referință) trebuie făcută la 48 de ore după evacuarea molei hidatiforme. Determinări seriale (la interval de o săptămână) trebuie realizate până la revenirea la normal a nivelului HCG. Ulterior se vor face verificări la interval de 1-2 luni, pentru a ne asigura că remisiunea se menține dincolo de 6-12 luni. Chiar la pacienții cu molă hidatiformă parțială se recomandă o perioadă de supraveghere (după normalizarea HCG) de 3-6 luni (există un risc de recidivă de 3-5%). Pacientelor la care nu s-a efectuat histerectomie li se recomandă contracepție orală pe toată perioada monitorizării HCG, pentru a evita dificultățile de interpretare generate de o eventuală sarcină.

Criteriile de diagnostic ale BTGPM includ:

1. niveluri înalte ale HCG (> 20.000 mUI/ml) la mai mult de 4 luni de la evacuarea molei hidatiforme;
2. creșterea progresivă a nivelului HCG;
3. dovezi histologice de molă invazivă, coriocarcinom sau tumoare trofoblastică a situsului placentar;
4. dovezi de boală metastatică.

Criteriile de diagnostic ale BTGPM sunt considerate și criterii de administrare a chimioterapiei (cu mențiunea că multe centre recomandă începerea tratamentului și în caz de menținere a platoului HCG la trei determinări săptămânale consecutive).

CLASIFICARE, STADIALIZARE, FACTORI PROGNOSTICI

În 1973, Hammond și colab. au sugerat o nouă clasificare a NTG. Aceasta (vezi tabelul următor) consideră NTG ca fiind un spectru continuu de afecțiuni (renunțând la terminologia care marca deosebirile dintre entitățile anatomoclinice incluse) și încearcă identificarea unor grupe de risc. Această clasificare este încă frecvent folosită în SUA. Conform sistematizării lui Hammond, boala trofoblastică gestațională este împărțită în 3 categorii: (1) nemetastatică; (2) metastatică cu risc scăzut/prognostic bun și (3) metastatică cu risc crescut/prognostic nefavorabil. La pacientele cu boală metastatică, prezența fie și a unui singur factor de risc obligă la încadrarea în grupul cu risc crescut (ceea ce implică tratament mai agresiv). Bolnavelor cu boală nemetastatică li se propune monochimioterapie (cu excelente șanse de vindecare). Meritul principal al clasificării clinice este că permite identificarea rapidă a celor ce pot/nu pot

Scanned with OKEN Scanner

să fie vindecați prin monochimioterapie, utilizând un număr mic de elemente ușor de identificat.

Ulterior, au fost propuse mai multe sisteme de clasificare. Un sistem ideal ar trebui să permită o evaluare a extensiei bolii și să permită o segregare a pacienților în grupe de risc care să orienteze alegerea tratamentului.

În 1976, Bagshawe a propus un sistem bazat pe calcularea unui scor prognostic (în locul unui sistem de stadializare propriu-zis). OMS a realizat o adaptare după acesta (vezi tabelul). Acest sistem utilizează 9 factori, cu 29 de variabile (scoruri); majoritatea pacienților cu scor < 8 pot fi vindecați prin monochimioterapie. La pacienții cu scor > 8 se indică polichimioterapie; nu s-a constatat însă o relație de directă proporționalitate între scorul individual și supraviețuire. Unii investigatori au încercat să crească valoarea punctelor prognostice (de la valoare maximală 4 la valoare maximală 6), fără a modifica scorul necesar încadrării într-o grupă de risc; aceasta ar scădea numărul de factori necesari stratificării, simplificând sistemul.

Sistemul FIGO se bazează pe evaluarea extensiei anatomice a bolii (vezi tabelul). Recent, FIGO a încercat introducerea unor substagii în funcție de factorii de risc clinic prezenți la momentul începerii tratamentului (forma inițială a sistemului FIGO, bazată doar pe distribuția anatomică a leziunilor, avea o slabă corelare cu supraviețuirea). Sistemul revizuit permite discriminarea pacienților cu risc crescut în cadrul fiecărui stadiu anatomic, prin luarea în considerație a nivelului preterapeutic a HCG (depășirea nivelului de 100.000 mUI/ml) și a duratei bolii (depășirea a 6 luni).

Clasificarea clinică a neoplaziei trofoblastice gestaționale (după Hammond)

I. Boală nemetastatică: fără semne de boală extrauterină
II. Boală metastatică: orice determinare extrauterină
A. Boală metastatică cu prognostic bun
1. Durată scurtă (ultima sarcină la < 4 luni)
2. Titru HCG preterapeutic scăzut (< 100.000 UI/24 de ore sau < 40.000 mUI/ml)
3. Fără metastaze cerebrale sau hepatice
4. Fără chimioterapie anterioară
B. Boală metastatică cu prognostic prost
1. Durată lungă (ultima sarcină la > 4 luni)
2. Titru HCG preterapeutic crescut (>100.000 UI/24 de ore sau < 40.000 mUI/ml)
3. Metastaze cerebrale sau hepatice
4. Chimioterapie anterioară
5. Sarcina la termen

Soper și colab. au realizat o analiză comparativă a puterii predictive a celor trei sisteme (clasificarea clinică, scala OMS și sistemul FIGO), utilizând modelul Cox. Toate cele trei sisteme au identificat pacienții cu risc scăzut/crescut cu o egală eficiență.

Scanned with OKEN Scanner

Scorul prognostic al OMS (modificarea scalei Bagshawe)

Factori prognostici	Scor*			
	0	1	2	4
Vârsta	< 35	> 35	-	-
Sarcina antecedentă	Mola hidatiformă	Avort	Termen	-
Luni de la ultima sarcină	4	4-6	7-12	> 12
HCG (UI/L)	1000	1000-10.000	10.000-100.000	> 100.000
Grupele ABO (paternă și maternă)	-	0 și A	B	-
Tumoarea cea mai mare (cm)	-	3-5	> 5	-
Situsuri metastatice	-	Splină, rinichi	Tract gastrointestinal, ficat	Creier
Numărul metastazelor	-	1-4	4-8	> 8
Chimioterapie anterioară	-	-	Un singur drog	Două sau mai multe droguri

• Scorul total al unui pacient se obține adunând scorurile fiecărui factor prognostic. Scor total 0-4 = risc scăzut; 5-7 = scor intermediar, > 8 = risc crescut.

Sistemul FIGO de clasificare a bolilor trofoblastice gestaționale

STADIUL	EXTENSIE/FACTORI DE RISC*
Stadiul I	Boală limitată la uter
Stadiul Ia	Boală limitată la uter, fără factori de risc
Stadiul Ib	Boală limitată la uter, un factor de risc
Stadiul Ic	Boală limitată la uter, doi factori de risc
Stadiul II	Boală cu extensie extrauterină, dar nu extragenitală
Stadiul IIa	Extensie extrauterină genitală, fără factori de risc
Stadiul IIb	Extensie extrauterină genitală, un factor de risc
Stadiul IIc	Extensie extrauterină genitală, doi factori de risc
Stadiul III	Extensie la plămâni, cu sau fără afectare genitală
Stadiul IIIa	Extensie la plămâni cu sau fără afectare a tractului genital, fără factori de risc
Stadiul IIIb	Extensie la plămâni cu sau fără afectare genitală, un factor de risc
Stadiul IIIc	Extensie la plămâni cu sau fără afectare genitală, doi factori de risc
Stadiul IV	Toate celelalte situsuri metastatice
Stadiul IVa	Toate celelalte situsuri metastatice, fără factori de risc
Stadiul IVb	Toate celelalte situsuri metastatice, un factor de risc
Stadiul IVc	Toate celelate situsuri metastatice, doi factori de risc

*Factori de risc trebuie considerați: (1) valori preterapeutice ale HCG > 100.000 mUI/ml și (2) durata bolii > 6 luni (de la sarcina precedentă).

Scanned with OKEN Scanner

MANAGEMENTUL NEOPLAZIEI TROFOBLASTICE GESTAȚIONALE

Supravegherea după sarcina molară

Algoritmul de urmărire a sarcinii molare după evacuare sau histerectomie este prezentat în figura 1.

Determinarea serială a valorilor HCG este esențială, dată fiind incidența de 15-30% a NTG (două treimi din cazuri fiind mole invazive și o treime coriocarcinoame). O serie de parametri ai sarcinii molare au fost asociați cu risc crescut de a dezvolta NTG (vezi tabelul următor). Cu cât este mai scurtă gestația, mai mare uterul și mai ridicate valorile HCG, riscul este mai mare. Chiar în absența factorilor menționați în tabel, riscul de a dezvolta NTG este semnificativ (de cca 4%).

Morrow și colab. au stabilit (măsurând săptămânal valorile beta-HCG la pacientele cu remisiune spontană) curba de regresie normală a beta-HCG. În majoritatea cazurilor revenirea la valoarea normală (< 5 mUI/ml) se obține în medie la 14 săptămâni de la evacuare. Odată ce nivelul beta-HCG a scăzut sub 100 mUI/ml, determinările se vor realiza la interval de două săptămâni.

Factori de risc pentru sarcina molară

Factori de risc	Procentul NTG
Hemoragie întârziată după evacuare	75
Chisturi luteinice tecale (> 5 cm) și uter mai mare decât vârsta sarcinii	60
Insuficiență pulmonară acută după evacuare	58
Chisturi luteinice tecale > 5 cm	55
Uter mai mare decât cel corespunzător vârstei gestaționale de 20 de săptămâni	55
Uter mai mare decât vârsta gestațională	45
Valori serice ale HCG > 100.000mUI/ml	45
A doua molă hidatiformă	40
Uter > 16 săptămâni de gestație	35
Vârsta maternă > 40 de ani	25

Primul examen ginecologic trebuie efectuat la o săptămână după evacuare (atunci când se recoltează sânge pentru a doua determinare a beta-HCG). Examenul clinic evaluează dimensiunea uterină și evidențiază prezența maselor anexiale (chisturile tecale luteinice) sau a metastazelor vulvare, vaginale, uretrale sau cervicale. Examinarea nu este repetată decât dacă pacienta are chisturi tecoluteinice la prima examinare (pentru a documenta involuția acestora; absența acesteia în cazul normalizării valorilor HCG sugerează prezența transformării neoplazice), dezvoltă simptome sau demonstrează un platou HCG; recomandarea mai veche (examen clinic la 2-4 săptămâni) a fost abandonată, dată fiind fiabilitatea monitorizării hormonale. În cazul remisiunii spontane și fără faza de platou a HCG, aceasta va fi dozată lunar timp de 6 luni (după revenirea la valorile normale). O curbă de regresie mai lentă obligă la prelungirea monitorizării cu încă 6 luni. La 60 de zile după evacuarea molei, 70% dintre paciente ating nivelul normal al HCG (< 5-25 mUI/ml). Circa 15% dintre bolnave au niveluri ale HCG superioare celor normale, dar în scădere continuă; alte 15% au valori de platou sau în creștere. Din această ultimă categorie aproape 50% dintre paciente vor fi diagnosticate ca având coriocarcinoame (iar

Scanned with OKEN Scanner

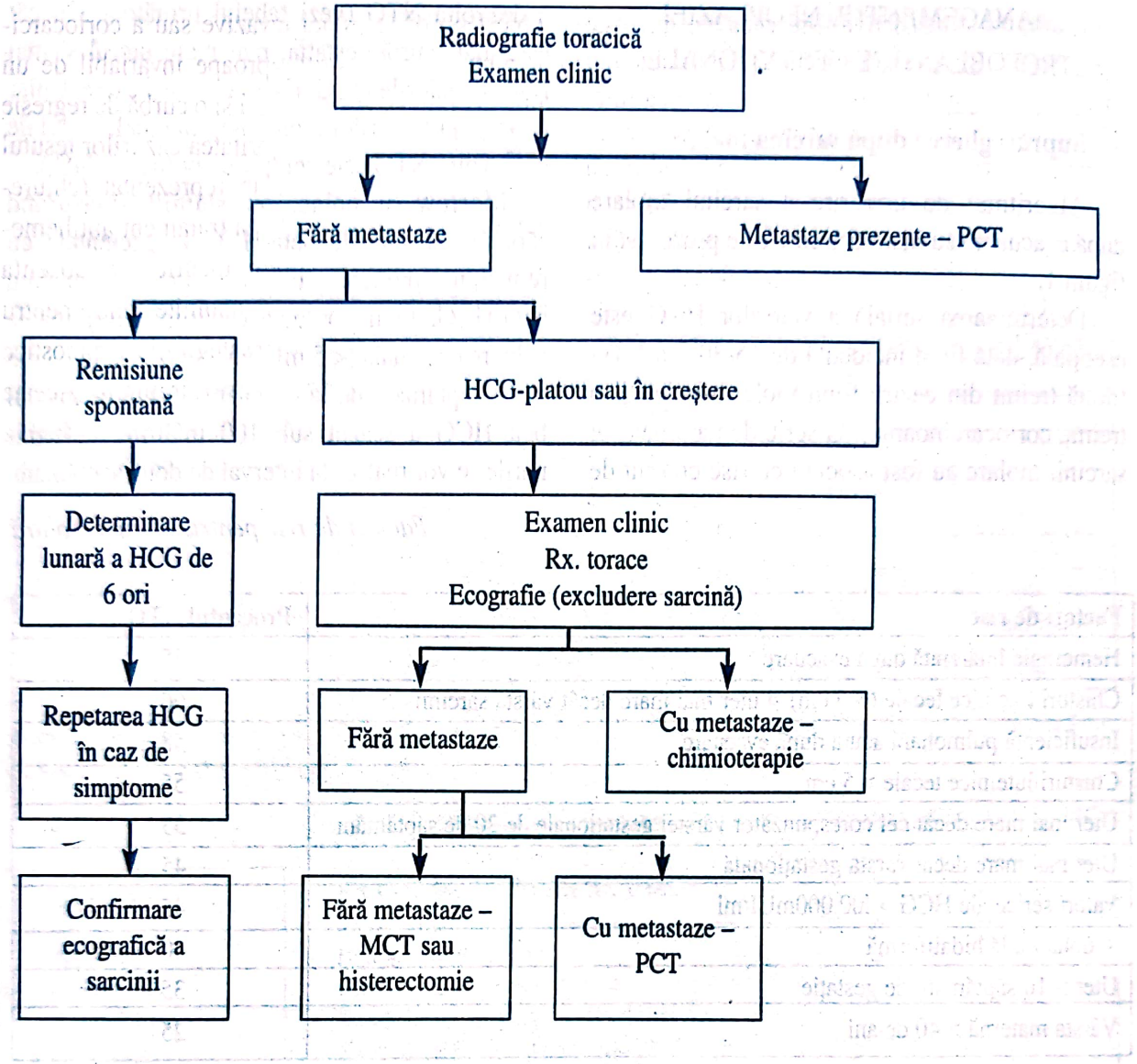


Figura nr. 1 – Algoritmul pentru monitorizarea sarcinii molare după evacuare sau histerectomie

restul, mole invazive). Dat fiind că HCG produs de către trofoblastul neoplazic nu poate fi distins biologic şi imunologic de cel produs în timpul sarcinii, este esenţial să se evite concepţia în perioada de urmărire. Utilizarea contraceptivelor orale reprezintă metoda de elecţie. Ovulaţia poate reapărea la circa patru săptămâni după evacuarea sarcinii molare, asociind valori serice ale HCG de circa 200 mUI/ml (sau chiar mai mari).

În 1983, OMS a recomandat următoarele criterii de selecţie a cazurilor ce necesită chimioterapie: (1) nivel seric al HCG mai mare de 20.000 mUI/ml (sau nivel urinar > 30.000 mUI/ml) la mai mult de 4 săptămâni de la evacuare; (2) creşterea progresivă a valorilor HCG în orice moment după evacuare (minimum 3 determinări într-o lună); (3) dovada histologică a prezenţei coriocarcinomului; (4) prezenţa metastazelor SNC, renale, hepatice sau gastrointestinale şi (5) metastaze pulmonare > 3 ca număr sau > 2 cm în diametru. Aceste criterii reprezintă adaptarea recomandărilor făcute de Bagshawe şi colab. (în urma studiilor efectuate în Marea Britanie). În SUA a prevalat o atitudine mai liberală (în sensul

Scanned with OKEN Scanner

de mai puțin restrictivă) în ceea ce privește tratamentul, dat fiind: (1) riscul de hemoragie sau perforație uterină, impunând histerectomia; (2) posibila dezvoltare a metastazelor ce pun în pericol viața (în special cele cerebrale, cu accidente hemoragice) și (3) vârsta tânără a majorității pacientelor cu sarcina molară, având un risc crescut de eșec al supravegherii postevacuare. Clinica noastră a aderat la recomandările MD Anderson Cancer Center:

- Valori ale beta-HCG seric în creștere 2 săptămâni (creșterea beta-HCG este definită ca dublarea nivelului său în 2 săptămâni; platoul este definit ca un nivel ce nu scade/nu se dublează într-o perioadă de evaluare de 3 săptămâni);
- Valori ale beta-HCG în platou pentru 3 sau mai multe săptămâni (> 500 mUI/ml);
- Prezența metastazelor;
- Creșterea semnificativă a valorilor serice ale beta-HCG după atingerea valorilor normale;
- Hemoragie postevacuare nedatorată evacuării incomplete.

Desigur tratamentul trebuie instituit atunci când există un diagnostic histologic de coriocarcinom (altul decât coriocarcinomul *in situ);* confirmarea histologică nu este însă necesară.

De obicei, tratamentul pentru NTG după mola hidatiformă este instituit din cauza unei curbe de regresie anormale. Scăderea constantă a nivelului HCG anunță un prognostic favorabil; tratamentul este arareori necesar dacă valorile rămân peste cele normale la 14 săptămâni după evacuare. Creșterea valorilor HCG (sau menținerea unor niveluri constante timp de 3 săptămâni) necesită intervenție terapeutică. Perioada critică de urmărire e reprezentată de primele 4-6 săptămâni după evacuare (puțini pacienți a căror curbă de regresie are o evoluție normală în acest interval vor necesita tratament). Ocazional, curba HCG atinge un platou la valori < 500 mUI/ml. În această situație, se recomandă radiografie toracică; dacă aceasta este normală se va continua monitorizarea HCG.

Sângerarea tardivă după evacuarea sarcinii molare este relativ rară; apariția ei semnifică de obicei prezența molei invazive sau a coriocarcinomului. Este însoțită aproape invariabil de un uter de dimensiuni mai mari și o curbă de regresie anormală a HCG. În majoritatea cazurilor țesutul molar intrauterin este slab reprezentat (chiuretajul având însă eficiență ca tratament antihemoragic). Chiuretajul preterapeutic (în absența sângerării) este efectuat în anumite centre pentru clasificarea pacientelor în categoriile prognostice de molă invazivă sau coriocarcinom. Aceste informații se corelează cu prognosticul, fără a influența însă în mod semnificativ strategia terapeutică. În același timp, riscul de perforație (cu hemoperitoneu) este prezent.

Abordarea NTG nemetastatice

Evaluarea

În NTG decizia de a iniția tratamentul obligă la o evaluare completă a pacientului (vezi tabelul). Cele mai multe paciente au uter și ovare de dimensiuni crescute (acestea din urmă ca o consecință a hiperplaziei teco-luteinice). Aspectul ecografic al acestor leziuni este caracteristic, confundarea lor cu metastazele ovariene fiind improbabilă. Trebuie evaluată prezența metastazelor la nivelul tractului genital (vulvă, vagin, uretră, cervix); biopsia este însă de evitat (leziunile fiind extrem de hemoragice, mai ales atunci când sunt în continuitate cu metastazele pelvine).

Radiografia toracică este obligatorie; CT cerebrală, abdominală și pelvină este recomandată numai în cazul prezenței metastazelor pulmonare sau a simptomatologiei de organ; la pacienții la care utilizarea mediilor de contrast nu este posibilă se recomandă RMN. Efectuarea hemoleucogramei și a biochimiei hepatice și renale sunt obligatorii înainte de inițierea chimioterapiei (pentru evaluarea posibilelor toxicități și selecția drogurilor utilizate).

Scanned with OKEN Scanner

– istoric, examen fizic general, examen neurologic;
– radiografie toracică;
– ecografie pelvină pentru a exclude sarcina intrauterină;
– CT sau RMN cerebrală, abdominală sau pelvină (în cazuri selecționate);
– determinarea beta-HCG seric;
– hemoleucogramă completă;
– biochimie hepatică și renală;
– teste de coagulare.

Tratamentul

Toate cazurile de NTG nemetastatică sunt considerate curabile, indiferent de extensia leziunilor uterine sau de natura acestora (molă invazivă sau coriocarcinom). În era prechimioterapie chirurgia reprezenta singura modalitate de tratament pentru mola invazivă și coriocarcinomul nemetastatic. Statisticile timpului indică o supraviețuire la 2 ani a pacientelor cu coriocarcinoame nemetastatice de cca 40% (și de numai 15% pentru cele cu boală metastatică). O dată cu apariția unor regimuri de chimioterapie eficientă, importanța tratamentului chirurgical s-a diminuat. În cazuri selecționate, histerectomia poate fi însă utilă. Pentru pacientele care nu își mai doresc copii, histerectomia reprezintă tratamentul primar de elecție. Rezistența la chimioterapia primară sau de salvare (monochimioterapie sau polichimioterapie) se poate datora prezenței unor sanctuare (noduli intramiometriali de molă invazivă sau coriocarcinom, protejați de fibroză perilezională); histerectomia permite îndepărtarea acestor focare de boală reziduală. S-a mai observat că efectuarea histerectomiei în timpul primei serii de chimioterapie reduce numărul de cicluri necesare pentru obținerea remisiunii și permite scurtarea duratei tratamentului. Efectuarea intervenției în timpul tratamentului citostatic nu pare să crească morbiditatea perioperatorie; în același timp chimioterapia poate distruge elementele trofoblastice embolizate intraoperator, ca și micrometastazele prezente, dar neevidențiabile clinic în momentul intervenției cu viză radicală.

Pacientele cu NTG nemetastatică sunt tratate prin monochimioterapie; metotrexatul și actinomycina D și-au demonstrat superioritatea (în termeni de răspuns obiectiv și supraviețuire) asupra celorlalți agenți utilizați. Regimurile terapeutice tradiționale sunt prezentate mai jos.

Monochimioterapia NTG nonmetastatice și a NTG metastatice cu prognostic bun (scor OMS < 8)

Actinomycina D: 0,4-0,8 mg/m^2/zi (10-12 μg/kg) IV zilele 1-5
sau Metotrexat: 0,4 mg/kg sau 16 mg/m^2/zi sau 16 mg/m^2/zi im sau iv zilele 1-5
Repetarea ciclului la 2 săptămâni (cu o fereastră de 9 zile) dacă granulocitele sunt > 1.500/m^2 și trombocitele > 100.000/m^2, stomatita și toxicitatea gastrointestinală depășite, probele funcționale hepatice și renale în limite normale
Continuarea chimioterapiei 1-3 cicluri după normalizarea beta-HCG
Determinarea beta-HCG, HLG și a probelor funcționale hepatice și renale înainte de fiecare ciclu
După remisiune se monitoriza beta-HCG lunar 12 luni, apoi bilunar încă 12 luni
Contracepție 1 an după obținerea remisiunii

Scanned with OKEN Scanner

Eficacitatea terapeutică a celor două medicamente este echivalentă, rata de răspuns fiind de cca 90%. Pentru tratamentul cu metotrexat remisiunea completă este obținută după un număr mediu de 4,7 cicluri. În cca 5% dintre cazuri toxicitatea adiacentă (în principal stomatita severă) impune modificarea tratamentului. Rezistența la metotrexat se dezvoltă cel mai des la paciente cu valori preterapeutice ale HCG > 50.000 mUI/ml. Rata recidivei, după normalizarea HCG, este de cca 2-3%. Ciclul de tratament de 5 zile este repetat imediat ce țesuturile normale (măduva hematogenă, tractul gastrointestinal) s-au recuperat (cu un interval de minimum 7 zile între ultima zi a ciclului precedent și prima zi a noului ciclu). În timpul tratamentului este necesară determinarea săptămânală a beta-HCG și a hemoleucogramei; înainte de fiecare ciclu trebuie făcută o evaluare a probelor funcționale hepatice și renale.

Pot fi utilizate diverse regimuri alternative (vezi tabelul). Unii autori recomandă alternarea metotrexatului cu dactinomycina, urmărind reducerea toxicităților și prevenirea instalării rezistenței la tratament. Regimuri diferite (prin calea de administrare, intervalul de administrare sau modularea biochimică asociată) pot fi utilizate, urmărind reducerea toxicităților. În multe centre din SUA asocierea metotrexat – acid folinic este considerată prima linie de tratament în NTG nemetastatică. Fluorouracilul și etoposidul (vezi tabelul) permit obținerea unor rezultate comparabile cu cele atinse prin utilizarea metotrexatului sau a dactinomycinei.

Un număr de paciente (între 5 și 15%) vor demonstra instalarea rezistenței la monochimioterapie, de obicei după un răspuns inițial (adesea pe seama unor focare miometriale profunde). Atunci când titrul HCG nu scade semnificativ după primele două cicluri de tratament sau dacă sunt necesare mai mult de 8 săptămâni pentru a induce remisiunea acestuia, este necesară înlocuirea agentului folosit inițial. Dacă tumoarea nu răspunde la această substituire, se recomandă utilizarea unuia dintre regimurile de polichimioterapie folosite în tratarea NTG cu risc crescut (vezi secțiunea corespunzătoare). Nu trebuie omisă alternativa oferită de histerectomie (cu un bilanț prechirurgical riguros, menit să excludă existența bolii metastatice). Ecografia pelvină sau angiografia pot fi utilizate pentru a obiectiva prezența unui focar intrauterin de boală reziduală.

Managementul NTG metastatice cu risc scăzut/factori de prognostic bun

Pacienții cu NTG metastatic sunt încadrați în grupa cu prognostic bun/risc scăzut atunci când nici unul din factorii următori nu este prezent: (1) metastaze cerebrale sau hepatice; (2) titrul HCG seric > 400.000 mUI/ml; (3) chimioterapie precedentă și (4) simptome (sarcină antecedentă) mai vechi de 4 luni. Identificarea acestor factori de risc (care stau la baza scalelor Bagshawe/OMS) s-a realizat în urma analizei pattern-ului de răspuns la chimioterapie.

Încă din 1961 Hertz și colab. au raportat obținerea unei rate a remisiunii complete de 47%

Regimuri alternative de monochimioterapie utilizate în tratamentul NTG nemetastatice și a NTG metastatice cu prognostic bun

Metotrexat 1 mg/kg sau 40 mg/m^2 im în zilele 1, 3, 5 și 7 cu acid folinic 1 mg/kg im sau po în zilele 2, 4, 6 și 8

Actinomycină D 1,25 mg/m^2 iv la fiecare 14 zile

Metotrexat 40 mg/m^2 im în fiecare săptămână

Fluorouracil 28-30 mg/kg/zi pev lentă (8 ore) timp de 10 zile la intervale de 24-31 de zile

Etoposide 100 mg/m^2/zi, 5 zile, la fiecare 2 săptămâni

Scanned with OKEN Scanner

Protocolul Bagshawe modificat (CHAMOCA)

Ziua	Ora	Tratamentul
1	06 00 12 00 18 00 19 00 24 00	Hydroxiuree 500 mg po Hydroxiuree 500 mg po Hydroxiuree 500 mg po Dactinomycin 200 μg iv Hydroxiuree 500 mg po
2	7 00 19 00	Vincristin 1 mg/m^2 iv Metotrexat 100 mg/m^2 iv Metotrexat 200 mg/m^2 pev 24 ore Dactinomycin 200 μg iv
3	19 00	Dactinomycin 200 microg iv Ciclofosfamidă 500 mg/m^2 iv Acid folinic 14 mg
4	01 00 07 00 13 00 19 00	Acid folinic 14 mg im Acid folinic 14 mg im Acid folinic 14 mg im Dactinomycin 500 μg iv
5	01 00 19 00	Acid folinic 14 mg im Dactinomycin 500 μg iv
6	Fără tratament	
7	Fără tratament	
8	19 00	Ciclofosfamidă 500 mg/m^2 iv

prin utilizarea monochimioterapiei cu metotrexat la paciente cu NTG metastatică (bolnavele nefiind clasificate în funcție de factorii de risc). Patru ani mai târziu aceiași autori au prezentat rezultatele obținute prin folosirea ca agent de salvare (la pacienții în evoluție după tratamentul cu metotrexat) a actinomycinei D – 50% remisiuni complete. Prin urmare, utilizarea secvențială a metotrexatului și dactinomycinei permite obținerea unei rate a remisiunii complete de 80%. Anumite caracteristici ale pacientelor s-au dovedit a fi predictive pentru eșecul tratamentului. Pacientele cu un debit urinar al HCG >100.000 mUI/ml/24 ore, cele având boala evolutivă mai veche de 4 luni și cele cu metastaze cerebrale sau/și hepatice au avut o rată de răspuns de numai 40%, față de 95% la cele neavând nici unul din acești factori. Aproape toți pacienții cu stadii II sau III FIGO intră în categoria NTG metastatică cu prognostic bun. Majoritatea pacientelor are boala metastatică limitată la plămân (diagnosticată prin radiografie toracică la mai puțin de 4 luni de la sarcina de referință). Leziunile pulmonare pot avea pattern nodular, parcelar sau miliar. Uneori CT este necesară pentru clarificarea naturii unor leziuni. Nivelul

Scanned with OKEN Scanner

preterapeutic al HCG seric > 10.000 mUI/ml se asociază cu risc crescut de instalare a rezistenței la tratament.

În caz de rezistență primară sau secundară la monochimioterapia bazată pe metotrexat sau/și actinomycină se recomandă utilizarea regimurilor MAC (metotrexat 0,3 mg/kg corp/zi iv zilele 1-5 + dactinomycină 8-10 microg/kg corp/zi iv zilele 1-5 + clorambucil 8 mg/zi po zilele 1-5; clorambucilul poate fi înlocuit cu ciclofosfamida 3-5 mg/kg corp/zi iv zilele 1-5) sau a protocolului Bagshawe modificat (MBP). Pornind de la rata de răspuns mai scăzută a pacienților cu scor 5-8 la monochimioterapie, mai mulți autori (între care și Bagshawe) recomandă utilizarea polichimioterapiei încă din linia I, monochimioterapia primară rămânând rezervată celor cu scoruri < 4. Recomandarea pare logică. Tabelul de mai sus prezintă protocolul Bagshawe modificat.

Evoluția HCG este cel mai important parametru de evaluare a răspunsului terapeutic (persistența imagistică a unei leziuni secundare nefiind o dovadă suficientă a evoluției, dacă HCG are un nivel normal). O scădere de 5-10 ori a titrului HCG după prima serie de polichimioterapie este un semn bun, iar scăderea sa cu mai puțin de 50% reprezintă un motiv de îngrijorare. Aplatizarea curbei de regresie a HCG poate fi un indicator al instalării chimiorezistenței. După normalizarea HCG chimioterapia va fi continuată (pentru 2-3 cicluri). Similar, menținerea valorilor HCG la două determinări consecutive sugerează instalarea chimiorezistenței.

Managementul NTG metastatice cu risc crescut/factori de prognostic prost

Așa cum este indicat mai jos, există o serie de parametri asociați cu riscul crescut. Multe dintre aceste paciente au făcut anterior chimioterapie (demonstrând rezistența primară sau secundară, cu toxicitatea cumulativă corespunzătoare). Toate pacientele care îndeplinesc aceste criterii au coriocarcinoame, de obicei cu metastaze extensive (pulmonare, cerebrale sau hepatice).

Scala OMS reprezintă instrumentul cel mai folosit pentru identificarea pacientelor cu risc crescut (peste 8).

Monochimioterapia nu și-a demonstrat eficiența terapeutică. Din acest motiv, începând din anii '70, bolnavele au început să fie tratate prin polichimioterapie-regimurile MAC (în regimul MAC clorambucilul fiind adesea înlocuit cu ciclofosfamida) și Bagshawe (CHAMOCA). Pentru aceste combinații, rata de răspuns este de de cca 60-80%. Inițial, regimul CHAMOCA a fost considerat cel puțin la fel de eficient și mai puțin toxic decât schema MAC. Un studiu randomizat al GOG a arătat însă că

Criterii de NTG metastatic de prognostic peiorativ/risc crescut

Criteriile NIH (National Institute of Health)
Excreția urinară a HCG > 100.000 UI/24 de ore Durată a bolii mai mare de 4 luni (de la sarcina precedentă) Metastaze cerebrale sau/și hepatice (indiferent de durata bolii sau de nivelul HCG)
Factori adiționali de prognostic peiorativ
Următoarea sarcină la termen Nivelul seric al beta-HCG > 40.000/ml Chimioterapie anterioară eșuată Scor OMS > 8

Scanned with OKEN Scanner

regimul MAC este mult mai puțin toxic decât CHAMOCA (Curry și colab., 1989). O modificare a MAC, în care metotrexatul este administrat în doză de 1 g/m^2/zi (cu protecție de acid folinic în zilele următoare, timp de 8 zile), a permis obținerea unei rate a remisiunii de 72% (Berkowitz și colab., 1984). Newlands și colab. au raportat o rată a remisiunii complete de 93%, utilizând combinația alternantă EMA/CO (vezi tabelul următor).

*Regimul EMA/CO**

	Agentul	Doza	Ruta
Seria I			
Ziua 1	Actinomycin D	0, 5 mg	iv
	Etoposide	100 mg/m^2	iv în 30 min.
	Metotrexat	100 mg/m^2	iv
	Metotrexat	200 mg/m^2	pev 12 ore
Ziua 2	Actinomycin D	0,5 mg	iv
	Etoposide	100 mg/m^2	iv în 30 min.
	Acid folinic	15 mg	po sau im b.i.d 4 doze, începând la 24 de ore de la administrarea metotrexatului
Seria a II a	Vincristin	1 mg/m^2	
Ziua 8	Ciclofosfamidă	600 mg/m^2	

*Alternarea seriilor I și II în secvențe săptămânale (dacă toxicitatea o permite)

Rustin și colab. au utilizat regimul EMA/CE (C = cisplatin 75 mg/m^2, E = etoposide 150 mg/m^2), la bolnavii cu metastaze SNC cu răspuns parțial la combinația EMA/CO + metotrexat intratecal.

Indiferent ce combinație este utilizată, chimioterapia trebuie continuată încă 3 cicluri după obținerea primei valori normale a HCG seric, pentru a reduce riscul de recidivă.

Menținerea remisiunii pentru 1 an semnifică de obicei vindecare. Recidivele pot apărea însă și după acest termen; din acest motiv unii autori recomandă amânarea sarcinii la peste 2 ani de la obținerea remisiunii.

Tabelele următoare prezintă datele din literatură cu privire la eficiența diverselor regimuri utilizate în tratamentul NTG cu risc crescut.

Scanned with OKEN Scanner

Regimul	Remisiune din total	%
MAC		
Hammond	42/63	67
Lewis	12/15	80
Berkowitz	10/14	71
Gordon	20/32	63
Lurain și Brewer	29/46	63
GOG	16/22	72
CHAMOCA		
Newland	59/72	82
Weed	11/18	61
Wong	41/50	82
GOG	13/20	65

Regimul	Remisiune din total	%
EMA-CO		
Newland	110/148	74
Bolis	26/31	84
Schink	10/12	83
Soper	17/24	71
EMA-EP		
Newland (salvare)	9/11	82
Surwit	4/4	100
PEA		
Theodore	8/8	100
Bakri (metastaze hepatice sau/și cerebrale)	8/12	67

După eșecul chimioterapiei de primă linie, vindecarea poate fi obținută prin utilizarea combinației cisplatin + bleomycin + vinblastin (vezi tabelul).

*Regimuri de salvare în NTG metastatică**

Drogul	Surwit (1984)	Gordon (1986)	DuBeshter (1989)	Azab (1989)	Li-pai (1995)
Etoposide	100 mg/m^2 zilele 1-5				100 mg/m^2 zilele 1-4
Vinblastină		0,4 mg/kg ziua 1	9 mg/m^2 ziua 1	0,3 mg/kg ziua 1	
Cisplatin	50 mg/m^2 ziua 1	100 mg/m^2 ziua 1	20 mg/m^2 zilele 1-5	100 mg/m^2 ziua 2	20 mg/m^2 zilele 1-4
Bleomycin	15 mg/zi pev continuă 24 ore, 5 zile	15 mg/zi zilele 1-5	20 mg/m^2/zi zilele 1, 8, 15	15 mg/zi pev continuă zilele 1-3	40 mg/m^2 ziua 1
Doxorubicin					

*Repetarea ciclurilor la 3 săptămâni; toate drogurile se administrează intravenos

Surwit și colab. au introdus regimul Etoposide 75 mg/m^2 iv zilele 1-5 + Ifosfamidă 1,2 g/m^2/zi iv zilele 1-5 + Mesna 4 (capsule de 500 mg administrate oral la 6 ore, începând cu o oră înainte de prima administrare de ifosfamidă și continuând 36 de ore după ultima administrare, + Cisplatin 20 mg/m^2/zi iv, 5 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Probleme particulare ridică metastazele SNC şi metastazele hepatice. Metastazele cerebrale apar în cca 10% dintre cazurile de NTG metastatică; nediagnosticarea lor poate duce la deces. Datele statistice arată că cca 50% dintre metastazele cerebrale sunt diagnosticate cu prilejul autopsiei. Existenţa barierei hemato-encefalice limitează eficacitatea chimioterapiei sistemice (eradicarea bolii cerebrale fiind posibilă în mai puţin de 20% dintre cazuri). Iradierea cerebrală totală (doza totală 3000 cGy, 1000 cGy/săptămână) în combinaţie cu chimioterapia permite obţinerea unei supravieţuiri la 5 ani de cca 50-75%. Aceste rezultate sunt comparabile cu cele obţinute prin chimioterapie combinată (sistemică + intratecală). Chirurgia de salvare reprezintă o alternativă terapeutică. Intervenţia chirurgicală poate fi necesară şi pentru evacuarea unui hematom sau pentru decompresie. Prezenţa metastazelor hepatice (întâlnite în 10-20% dintre cazurile de NTG cu prognostic prost) implică un prognostic peiorativ (supravieţuirea la 5 ani este de numai 33%). Decesul este adesea rezultatul hemoragiei intraabdominale. Managementul optimal nu a fost încă definit. Pentru diminuarea acestui risc, unii autori recomandă (în asociere cu chimioterapia) iradierea hepatică totală (2000 cGy). Controlul hemoragiei se mai poate realiza şi prin ligatura sau embolizarea arterei hepatice. Metastazele gastrointestinale trebuie tratate prin chimioterapie sistemică. Metastazele pulmonare rezistente la chimioterapie pot fi abordate chirurgical (după excluderea prezenţei altor situsuri metastatice prin CT şi măsurare simultană a HCG în ser şi LCR; dacă histerectomia nu a fost efectuată trebuie exclusă şi posibilitatea evoluţiei sau recidivei locale). Decizia terapeutică trebuie să ia în consideraţie existenţa unei perioade de latenţă între scăderea HCG şi remisiunea imagistică.

BIBLIOGRAFIE

1. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. Cancer 1976; 38: 3: 1373.

2. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasia. In *Cancer Treatment*, 5th edition, edited by Haskell MC and Berek SJ, Saunders WB 2001.

3. Bolis G, Bonazzi C, Ladoni R et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor. Gynecol. Oncol. 1988; 31: 439.

4. Curry SL, Schlaert JB, Kohorn EL. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatiform mole, AM J. Obstet. Gynecol. 1989; 160: 4: 805.

5. DuBeshter B, Berkowitz RS, Goldstein DP. Vinblastine, cisplatin and bleomycin as salvage therapy for refractory high-risk metastatic gestational trophpblastic disease, J. Reprod. Med 1989; 34: 3: 189.

6. Dubuc-Lissoir et al. Metastatic gestational trophoblastic disease: a comparison of prognostic classification systems, Gynecol. Oncol. 1992; 45: 1: 40.

7. Finkler NJ, Berkowitz RS. Clinical experience with placental site trophoblastic tumors, Obstet. Gynecol 1988; 71: 854.

8. Goldstein DP, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic neoplasms: clinical principles of diagnosis and treatment, Saunders WB, Philadelphia 1991.

9. Lurain JR. Management of high-risk gestational trophoblastic disease, J Reprod Med 1998; 43: 1: 44.

10. Morow P, Curtin JP. Synopsis of Gynecologic Oncology, 5th edition, edited by Morow P and Curtin J Livingston, 1988.

11. Soper JR. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease, J. Reprod. Med. 1994; 39: 3: 168.

12. Soper JT, Lewis JL. Principles and Practice Of Gynecologic Oncology, second edition, edited by Hoskins W, Perez C, Young R, Lippincott R, Philadelphia 1997.

Scanned with OKEN Scanner

X
CANCERUL MAMAR

MIHAI CARMEN, FLOREA I.

EPIDEMIOLOGIE

Cancerul mamar este cel mai frecvent cancer la femei; incidența sa este în creștere, mai ales în țările mai puțin dezvoltate. Dacă actuala rată de creștere se va menține, în 2004 vor fi diagnosticate peste 1.000.000 de cazuri. În România incidența este de 44/100.000 de locuitori.

Factori de risc

Activitatea hormonală

Vârsta de apariție a menarhei și regularitatea instalării ulterioare a ciclurilor menstruale reprezintă un important factor de risc în apariția cancerului mamar. S-a demonstrat o scădere cu aproximativ 20% a riscului pentru fiecare an de întârziere a apariției acesteia (femeile cu menarhă timpurie – 10-11 ani și cu stabilire rapidă de cicluri menstruale regulate au un risc de patru ori mai mare decât cele la care acesta apare mai târziu și cu perioadă mare de cicluri neregulate).

În ceea ce privește instalarea menopauzei, s-a estimat că instalarea naturală a acesteia, (înainte de 45 de ani) scade la jumătate riscul de a dezvolta cancer mamar (în comparație cu femeile la care menopauza apare după 55 de ani). Altfel spus, femeile cu o perioadă fertilă mai mare de 40 de ani au un risc de două ori mai mare decât cele în care aceasta este sub 30 de ani.

Numărul de nașteri

Mac Mahon și colab. au contribuit la înțelegerea interrelației dintre vârsta la prima naștere, numărul de nașteri și riscul de cancer mamar. Datele lor arată că femeile căsătorite nulipare sau cu o singură naștere au un risc de 1,4 ori mai mare decât cele multipare. Efectul protector al multiparității s-ar datora efectului exercitat de prima naștere la o vârstă timpurie (sub 20 de ani); femeile căsătorite la care prima naștere dusă la termen este târzie, au același risc ca și nuliparele.

O explicație a acestor efecte contradictorii ar putea fi legată de metabolismul particular al estrogenilor și prolactinei în cursul sarcinii. În timpul primului trimestru de sarcină, se înregistrează o creștere rapidă a nivelului de estradiol liber, mai importantă în timpul sarcinii timpurii, dar este contrabalansat de două efecte benefice ale sarcinii: nivelul scăzut al prolactinei la multipare în comparație cu nuliparele și nivelul crescut de SHBG *(sex – hormone-binding globuline)* care scade nivelul de estradiol liber la multipare.

Alăptarea

Prin efectul inhibitor asupra reluării ovulației normale, alăptarea ar putea avea un rol protector asupra glandei mamare. Un studiu efectuat în China a demonstrat scăderea riscului de apariție a cancerului mamar proporțional cu durata perioadei de alăptare.

Greutatea

Există o corelație între greutate (ajustată cu vârsta) și riscul de cancer mamar. Dacă pentru femeile sub 50 de ani, aceasta are mai puțină importanță, la cele de peste 60 de ani, o creștere de 10 kg peste greutatea normală atrage o sporire a riscului cu 80%. Acest lucru poate fi explicat

Scanned with OKEN Scanner

prin faptul că după instalarea menopauzei, principala sursă de estrogeni este extraglandulară (în special ţesutul adipos).

Activitatea fizică

Activitatea fizică reduce semnificativ riscul de cancer mamar la fetiţe (prin întârzierea menarhei), dar şi la adolescente şi femeile tinere (la femeile cu activitate fizică de 4 sau mai multe ori pe săptămână, riscul scade cu aproximativ 60% faţă de cele inactive).

Contraceptivele orale

Deşi au fost efectuate numeroase studii asupra asocierii între utilizarea contraceptivelor orale şi riscul de apariţie a cancerului mamar datele existente sunt destul de contradictorii. Deşi utilizarea acestora nu se asociază cu creşterea riscului pentru femeile de peste 40 de ani, folosirea lor de către femeile foarte tinere (în special înainte de prima sarcină) pare să fie un factor de risc.

Factori genetici

Dezvoltările recente din biologia moleculară au permis identificarea a două gene – BRCA1 şi BRCA2 – asociate în 90% dintre cazuri cu dezvoltarea cancerelor mamare şi ovariene.

De asemenea, un rol important au şi genele care codifică enzimele şi/sau receptorii ce controlează metabolismul şi transportul intracelular al estrogenilor.

Gena erbB-2 (Her-2-neu), localizată pe cromozomul 17, codifică o proteină transmembranară cu o greutate moleculară de 185-Kda, erbB-2, cu structură analoagă celei a receptorului pentru factorul de creştere epidermal. Amplificarea genei se asociază cu supraexpresia proteinei şi activarea ei prin mecanism de fosforilare. Aceasta se întâmplă în aproximativ 25% dintre cancerele invazive. Determinarea amplificării genei oferă atât informaţii prognostice, cât şi de predicţie a răspunsului la tratamentele ulterioare.

Alţi factori de risc

a. Factori alimentari: dieta bogată în grăsimi este asociată cu un risc crescut de apariţie a cancerului mamar. Dieta bogată în fibre are o acţiune protectoare, probabil prin inhibiţia reabsorţiei intestinale a estrogenilor excretaţi biliar.

b. Alcoolul: ingestia crescută de alcool se asociază cu creşterea riscului de apariţie a cancerului mamar, prin diverse mecanisme (alterarea funcţiei hepatice, ceea ce duce la alterări în metabolismul estrogenilor sau chiar prin efect direct al alcoolului asupra creşterii nivelului de estrogeni).

DIAGNOSTIC

A. Diagnosticul bolii asimptomatice (Screening-ul)

Autoexaminarea

O metaanaliză recentă (efectuată pe 12 studii care au evaluat 8118 paciente) a demonstrat că la femeile care şi-au făcut autoexaminarea sânilor, diagnosticarea s-a făcut în stadii mai timpurii ale bolii. Problema acestei metode este acurateţea efectuării ei (numai 2-3% dintre femei ştiu să se autoexamineze corect), un rol decisiv revenind, din acest motiv medicului de familie, care are rolul de a instrui femeile în această direcţie. Examinarea clinică: trebuie făcută de rutină, să includă inspecţia şi palparea sânilor şi ganglionilor limfatici regionali. Prin această metodă simplă pot fi descoperite cca 14-21% dintre tumori.

Mamografia de screening

Screening-ul mamografic se practică la femeile asimptomatice. Nu există nici un dubiu asupra beneficiului lui la femeile peste 50 de ani, la care s-a înregistrat o reducere a mortalităţii cu 30%.

Pentru femeile sub 50 de ani, rezultatele sunt controversate în ceea ce priveşte impactul asupra creşterii ratei supravieţuirii.

Scanned with OKEN Scanner

Recomandarea Societății Americane de Cancer este: autoexaminare lunară pentru femeile peste 20 de ani, examinarea clinică o dată la 3 ani pentru femeile între 20-40 de ani și o dată pe an pentru cele peste 40 de ani. Screening-ul mamografic trebuie făcut la 1-2 ani la femeile între 40-49 de ani și o dată pe an la cele peste 50 de ani.

Pentru femeile cu risc crescut (istorie familială de cancer mamar), screening-ul trebuie să înceapă cu 10 ani înainte față de populația normală și constă în mamografie anuală și examinare clinică de două ori pe an.

B. Diagnosticul bolii simptomatice

Simptomatologie

Cancerul mamar poate fi mult timp asimptomatic, putând fi descoperit întâmplător la o examinare de rutină și/sau mamografie.

Printre simptomele cel mai frecvente întâlnite se numără: secreția mamelonară, modificări la nivelul tegumentelor (eritem, retracție mamelonară), mărirea de volum a sânului prin prezența tumorii, însoțită sau nu de durere locală și/sau adenopatie locoregională.

Examenul clinic constă în inspecția atentă și palparea ambilor sâni și a regiunilor ganglionare adiacente.

Investigații paraclinice

Mamografia

Este utilizată pentru aprecierea radiologică a caracteristicilor tumorii și are o concordanță diagnostică de peste 90%. Aspectul stelat, prezența microcalcificărilor, îngroșarea lizereului cutanat sunt câteva din semnele radiologice ce sugerează malignitatea.

Examenul citologic prin puncție aspiratoare cu ac fin

Puncția aspiratoare cu ac fin este o metodă simplă de obținere a materialului pentru examenul citologic. Incidența rezultatelor fals-pozitive variază între 0-2,55, iar a celor fals-negative între 3-27% (explicate printr-o tehnică deficitară de preparare a materialului citologic, necroza tumorală și/sau incorecta interpretare).

Biopsia

Biopsia excizională pune diagnosticul definitiv. Pentru tumori de dimensiuni mari este suficientă o biopsie incizională care aduce informații asupra tipului histologic.

PATOLOGIE

Carcinomul ductal

Cele mai multe carcinoame invazive sunt ductale, ca origine. Dintre subtipurile histologice, cel tubular medular, mucinos și papilar au un prognostic favorabil.

Carcinomul lobular

Incidența carcinomului lobular este de 5-10% din totalitatea cancerelor mamare invazive. În 30% dintre cazuri, se asociază cu tumori sincrone sau metacrone controlaterale.

Limfoame

Limfoamele primare mamare sunt foarte rare (0,04-0,5%).

Sarcoame de țesuturi moi

Reprezintă mai puțin de 1% dintre tumorile maligne ale sânului. Cele mai frecvente tipuri de sarcoame sunt: histiocitoamele, liposarcoamele și fibrosarcoamele.

STADIALIZARE TNM

Această stadializare este cea mai utilizată și are drept criterii dimensiunea și extensia tumorii primare (T), afectarea ganglionilor limfatici (N) și prezența metastazelor la distanță.

Tumoarea primară

T0 – nu se evidențiază tumoarea primară;

Tis – carcinom *in situ;*

T1 – tumoarea de 2 cm sau mai puțin, în dimensiunea maximă;

Scanned with OKEN Scanner

T2 – tumoarea peste 2 cm, dar nu mai mult de 5 cm, în dimensiunea maximă;

T3 – tumoarea peste 5 cm, în dimensiunea maximă;

T4 – tumoare, indiferent de dimensiune, cu extensie la peretele toracic sau tegument;

T4a – extensie la peretele toracic;

T4b – extensie la tegument (edem în coajă de portocală, ulcerație, noduli de permeație);

T4c – ambele;

T4d – mastită carcinomatoasă.

Notă: peretele toracic include coastele, mușchii intercostali, mușchiul dințat anterior, dar nu și mușchiul pectoral.

Ganglionii limfatici regionali

Nx – ganglionii limfatici nu pot fi evaluați;

N0 – nu există metastaze ganglionare;

N1 – metastaze în ganglionii ipsilaterali, ganglioni mobili;

N2 – metastaze în ganglionii ipsilaterali, ganglioni fixați;

N3 – metastaze în ganglionii mamari interni ipsilaterali.

Metastaze la distanță

Mx – nu s-au putut evalua;

M0 – nu există metastaze la distanță;

M1 – cu metastaze la distanță.

Gruparea pe stadii

Stadiul 0:	Tis N0 M0
Stadiul I:	T1 N0 M0
Stadiul IIA:	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stadiul IIB:	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stadiul IIIA:	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 N2 M0
Stadiul IIIB:	T4 orice N, M0
	Orice T, N3 M0
Stadiul IV:	oriceT, orice N M1

FACTORI DE PROGNOSTIC

Histologici

Ținând cont că nici un tratament adjuvant nu este lipsit de efecte secundare, prescrierea lui trebuie să fie individualizată și bazată pe profilul prognostic al pacientei. Un număr mare de factori au fost propuși ca având semnificație prognostică. Cei mai importanți factori histoprognostici sunt:

a) Dimensiunea tumorii

Un studiu efectuat în Memorial-Sloan Kettering Cancer Centre a confirmat relația între dimensiunile inițiale ale tumorii și intervalul liber de boală la 20 de ani de la tratamentul inițial.

- tumoare < 10 mm – 88% interval liber de boală;
- tumoare 11-13 mm – 73% interval liber de boală;
- tumoare 14-16 mm – 65% interval liber de boală;
- tumoare 17-22 mm – 59% interval liber de boală.

Măsurarea clinică a tumorii nu prezintă acuratețea necesară. Dimensiunile tumorii trebuie determinate ultrasonografic, mamografic și/sau pe specimenul histopatologic proaspăt și apoi fixat.

b) Ganglionii limfatici

Invazia ganglionilor locoregionali este recunoscută ca fiind cel mai important factor histoprognostic. Pacientele cu metastaze în ganglionii limfatici locoregionali au un prognostic mai rezervat. Supraviețuirea la 10 ani se reduce de la 75%, pentru pacientele fără metastaze ganglionare, la 25-30% pentru cele cu invazie ganglionară.

În evaluarea prognosticului pacientelor cu cancer mamar invaziv, un rol important îl are numărul ganglionilor limfatici axilari invadați, precum și nivelul invaziei. Astfel, au fost definite 3 categorii de risc:

- fără invazie ganglionară;
- cu invazia a 1-3 ganglioni limfatici;
- cu invazia a > 4 ganglioni limfatici.

Scanned with OKEN Scanner

Există controverse în ceea ce privește extensia chirurgiei axilare. S-au adus argumente atât în ceea ce privește rolul ei în verificarea extensiei axilare a bolii (prognostic), cât și în ceea ce privește rolul terapeutic, de „curățare" a axilei. Biopsia ganglionului „santinelă" a fost mult discutată în ultimii ani, conceptul fiind acum validat. Mai multe studii au confirmat faptul că dacă un singur ganglion este invadat, atunci aproape întotdeauna acesta este ganglionul santinelă. Cu toate acestea, au fost raportate și cazuri în care, deși acesta nu era invadat, au fost depistate metastaze în alți ganglioni axilari (în literatură, cifrele variază între 1% și 11%, în funcție de autor).

c) Invazia extraganglionară

Semnificația prognostică a invaziei țesutului adipos periganglionar este incertă. Unii autori o consideră ca fiind martorul unui prognostic nefavorabil, în special pentru pacientele cu mai puțin de trei ganglioni invadați, în timp ce alții consideră că invazia acestui țesut nu are o semnificație prognostică intrinsecă.

d) Invazia limfovasculară

Invazia limfovasculară este în strânsă corelație cu invazia ganglionară, după unii autori având o semnificație prognostică tot atât de importantă ca și aceasta din urmă. Prezența invaziei vasculare este un factor de predicție atât pentru recidivă, cât și pentru supraviețuire. Cea mai importantă aplicație clinică constă în predicția recidivei locale după terapia conservatoare.

e) Gradul de diferențiere – grading

Primul studiu cu privire la grading-ul histologic pentru tumorile mamare invazive a fost făcut de către Greenhough în urmă cu mai bine de 70 de ani, acesta examinând 8 elemente morfologice pe care le-a corelat cu evoluția bolii. Scarff și colab. au arătat că numai trei factori – formarea tubulinei, pleomorfismul nuclear și indicele mitotic – sunt importanți, fiecare având un scor între 1 și 3, pe criterii bine definite. S-a demonstrat că există o relație strânsă între gradul de diferențiere și prognostic: cu cât o tumoare este mai bine diferențiată, cu atât prognosticul este mai bun. Pe lângă valoarea prognostică, gradul de diferențiere este și un factor de predicție pentru răspunsul la chimioterapie (mai bun pentru cele cu grad scăzut de diferențiere).

f) Tipul histologic

Anumite tipuri histologice au un prognostic bun. Carcinomul tubular și cribriform invaziv, carcinomul medular, carcinomul mucinos, carcinomul lobular infiltrativ și tubulo-lobular au un prognostic mai bun decât cel ductal fără un tip precizat. Unii autori consideră că subtiparea ajută la înțelegerea biologiei cancerului mamar. Anumite subtipuri histologice exprimă anumiți markeri și/sau au un mod particular de infiltrare. De exemplu, metastazarea este diferită pentru carcinoamele lobulare infiltrative, de obicei ER pozitive, în comparație cu cele ductale fără o tipologie precizată.

g) Alți factori histologici

• Extensia DCIS (carcinomul ductal *in situ)*

Prin componenta intraductală extensivă se înțelege prezența DCIS în mai mult de 25% din tumoarea invazivă. Prezența unei componente masive a DCIS are o importanță mare pentru pacientele supuse unui tratament conservator, care prezintă un risc crescut de recidivă locală, datorat componentei DCIS reziduale.

• Fibroza stromală

Este prezentă în cantități variabile, iar valoarea sa prognostică este controversată.

• Necroza tumorală

Prezența necrozei tumorale este asociată cu un prognostic nefavorabil și cu eșec timpuriu la tratament.

• Indexul prognostic „Nottingham"

Factorii cu cea mai mare importanță prognostică sunt: gradul histologic de diferențiere, ganglionii limfatici și dimensiunea tumorii. Aceștia au fost combinați, cu o valoare ponderată, în indicele prognostic Nottingham:

IPN = dimensiunea tumorii x 0,2 (în cm) + nr. ganglionilor invadați (1-3) + gradul histologic (1-3).

Scanned with OKEN Scanner

Pacientele cu IPN </= 3,4 au un prognostic bun şi nu necesită terapie adjuvantă. Cele cu IPN > 3,4 necesită tratament sistemic adjuvant şi hormonoterapie (pentru cele ER+).

FACTORI DE PREDICŢIE A RĂSPUNSULUI LA TRATATAMENT

1. Prezenţa receptorilor hormonali

Determinarea receptorilor hormonali nu reprezintă un factor prognostic independent, fiind în strânsă corelaţie cu gradul de diferenţiere. Status-ul receptorilor hormonali (RH) este însă un factor de predicţie. 50%-60% dintre pacientele RH (+) răspund la tratamentul hormonal; doar un mic procent (cca 10%) dintre pacientele RH (-) răspunde la manipulare hormonală.

2. Supraexpresia Her-2-neu

Supraexpresia oncoproteinei Her-2-neu (determinată prin imunohistochimie) este atât un factor de prognostic (fiind asociată cu prognosticul defavorabil), cât şi unul de predicţie a răspunsului la noile terapii, cum este cea reprezentată de utilizarea anticorpilor monoclonali anti-Her-2-neu, trastuzumab (Herceptin).

MODALITĂŢI TERAPEUTICE

Chimioterapia

Taxanii

Cei doi taxani, paclitaxel (Taxol) şi docetaxel (Taxotere) s-au impus ca fiind cei mai activi compuşi în tratamentul cancerului mamar, cu rezultate ce îndreptăţesc nominalizarea lor „vedete" ale ultimului deceniu.

Taxanii reprezintă deja tratamentul standard pentru cancerul mamar metastatic, după eşecul la prima chimioterapie, în special la antracicline. Impactul lor în combinaţie cu antraciclinele în tratamentul de primă linie al cancerului mamar avansat este în continuare studiat şi va avea probabil un impact major în tratamentul adjuvant.

Între cei doi taxani există unele caracteristici comune, dar şi diferenţe semnificative atât în profilul preclinic, cât şi (mai important) în caracteristicile clinice. Acestea sunt în legătură cu:

– raportul diferit eficacitate/toxicitate, în relaţie cu doza şi schema de administrare;

– posibilitatea de integrare a acestor compuşi în regimurile ce conţin antracicline, ca rezultat al diferenţelor majore de interacţiune farmacocinetică între fiecare dintre cei doi taxani şi antracicline;

– diferenţa de comportament în interacţiunea cu Herceptinul (trastuzumab).

Paclitaxel (Taxol) a fost iniţial extras din scoarţa de *Taxus brevifolia*. Cercetările ulterioare au arătat că paclitaxelul are un spectru larg de activitate antineoplazică, inclusiv în cancerul mamar.

Docetaxelul (Taxotere) a fost sintetizat folosind un precursor extras din acele de *Taxus baccata*. Diferit de paclitaxel prin două mici modificări chimice structurale, docetaxelul prezintă caracteristici preclinice favorabile ce au dus la dezvoltarea clinică rapidă.

După studiile iniţiale de faza I din 1986-1987, dezvoltarea paclitaxelului a fost limitată de severitatea reacţiilor de hipersensibilitate; ulterior a fost pusă la punct o premedicaţie ce reduce semnificativ incidenţa acestora. Primele rapoarte asupra activităţii clinice a paclitaxelului în cancerul mamar au apărut în 1991. Au fost urmate de un număr mare de studii mici de fază II, în monochimioterapie, care nu au reuşit să definească o relaţie clară între doza şi schema de administrare, cu privire la raportul eficienţă/toxicitate.

Studiile de faza I au fost făcute utilizând diferite scheme de perfuzie, de la cele scurte zilnice, timp de 5 zile-3 săptămâni, perfuzii de 1-6 ore, timp de 5 zile-3 săptămâni, până la perfuzii de 24, 96 şi 120 de ore. Fiecare schemă are o doză maximă tolerată şi un profil de toxicitate diferit, pentru fiecare doză şi durată de administrare.

Principalele toxicităţi au fost neutropenie, vărsături, alopecie, mialgie şi artralgii, astenie şi

Scanned with OKEN Scanner

reacţii cutanate. Reacţiile de hipersensibilitate au fost quasiprezente, motiv pentru care utilizarea premedicaţiei a devenit obligatorie. Studii recente au studiat administrarea săptămânală, în perfuzie de 1-3 ore, pentru care doza optimă pare a fi de 80 mg/m^2/săptămână, neurotoxicitatea fiind factorul limitativ.

O concluzie importantă a studiilor de faza I cu paclitaxel este aceea că nu s-a putut recomanda o doză şi/sau o schemă de administrare, bine definite, pentru studiile ulterioare de faza II-III.

Pentru docetaxel au fost studiate administrări la 3 săptămâni, săptămânale, cu durata de o oră, 2-6 ore sau 24 de ore. Toxicităţile limitative au fost neutropenia şi mucozita, în timp ce neurotoxicitatea a apărut la doze de 120-130 mg/m^2, la administrarea săptămânală. Pentru reacţiile de hipersensibilitate se recomandă premedicaţia cu steroizi (dexametazonă 8 mg/m.p. timp de 3 zile, începând cu ziua precedentă administrării). Doza recomandată pentru monochimioterapie, în urma acestor studii, a fost de 100 mg/m^2, în perfuzie de o oră, la 3 săptămâni. Pentru utilizarea săptămânală, doza maximă recomandată este de 40 mg/m^2.

Studiile de faza II

Pentru studiile de faza II, paclitaxelul a fost utilizat în perfuzie scurtă de 3 ore, în doze între 135 mg/m^2 şi 250 mg/m^2, la paciente anterior tratate sau în tratamentul de primă linie.

Ratele de răspuns au variat între 6% şi 42% pentru linia a II-a de tratament, respectiv între 32%-60% pentru linia I.

Mai multe studii au investigat perfuzii mai lungi, utilizând doze de 135-250 mg/m^2, cu durata de 24, 96 şi 120 de ore (tabel).

Studii de faza II randomizate cu paclitaxel (P)

Studiu	Scheme de adm.	Nr. pacienţi	ORR (%)val. p	TTP val. medie p (luni)	OS val. medie p (luni)
Nabholtz şi colab.	P 135 mg/m^2	471	22	3	10,5
	P175mg/mpm^{2}3-h		29	4,2	11,7
Perety şi colab	P infuzie 3-h	521	29		NA
	R				
	P infuzie 24-h		31	NS	NA
	Doza: 175ml/m^2				
Winer şi colab.	P 175mg/m^2	475	21	3,8	9,8
	210 mg/m^2		28	4,1	11,8
	P 250 ml/m^2 infuzie 3-h		22	4,8	11.9
Mamounas şi colab.	infuzie 3-h	563	40	NA	NS
	P infuzie 24-h		50		
	Doza: 250mg/m^2				
Holmes şi colab.	P infuzie 3-h	179	23	NA	11
	P infuzie 96-h		29	NA	10
	Doza: 250mg/m^2, 3-h, braţ				
	140mg/m^2, 96-h, braţ				

NA – nedisponibil; NS – nesemnificativ; R – randomizate; OOR – rata de răspuns obiectivă; TTP – timpul până la progresie.

Scanned with OKEN Scanner

Întrebările asupra dozei şi schemei de administrare optime pentru paclitaxel au generat numeroase dispute, dat fiind că ambele joacă un rol crucial în definirea raportului eficienţă/toxicitate.

Paclitaxelul poate fi foarte activ dacă se administrează în doze mari (250 mg/m^2), în perfuzie de lungă durată (24 de ore), condiţii în care rata de răspuns poate atinge 50%. Aceasta însă este însoţită de toxicităţi crescute, cum sunt neutropenia, astenia. Pentru dozele mai mici (175-200 mg/m^2), administrate în perfuzie de 3 ore, deşi mai fezabile şi uşor de administrat în ambulator, eficienţa este mult redusă, cu rate de răspuns cuprinse între 25-30%.

În ceea ce priveşte docetaxelul, nu au existat controverse în legătură cu doza şi/sau schema de administrare. Ratele de răspuns au variat între 34-58% pentru tratamentul de linia a II-a (29-50% pentru pacientele rezistente la antracicline) şi între 38-68% pentru tratamentul de linia I (tabel).

Studii de faza II cu docetaxel în monochimioterapie în cancerul de sân metastatic

Trial	Doza (mg/m^2)/ infuzie (1 h)	Nr. pacienţi evaluabili	ORR(%)
Linia I			
Ten Bokkel Huinink	100	8	minim: 38
Trudeau şi colab.	75	15	40
Dieras şi colab.	75	31	52
Alexopoulos şi colab.	100	43	54
Hudis şi colab.	100	34	56
Trudeau şi colab.	100	32	63
Chevallier şi colab.	100	31	68
Fumoleau şi colab.	100	37	max.: 68
Linia II			
Taguchi şi colab.	60	47	minim: 40
Vorobiof şi colab.	100	28	43
Adachi şi colab.	60	72	44
Leonard şi colab.	75-100	287	44
Schapiro şi colab.	75-100	23	48
Terzoli şi colab.	100	18	50
Alexopoulos şi colab.	100	43	54
Taguchi şi colab.	60	64	56
Ten Bokkel Huinink	100	24	max: 58
Rezistent la Antracilină			
Bonneterre şi colab.	100	51	minim: 29
Van Oosterom şi colab.	100	94	34
Valero şi colab.	100	41	46
Ravdin şi colab.	100	42	max: 50

ORR, rata de răspuns total (răspuns complet + răspuns parţial)

Toxicităţile specifice, cum sunt modificările la nivelul fanerelor şi retenţia hidrosalină, pot fi controlate prin premedicaţia cu steroizi.

Studiile de fază III

Până în prezent, au fost publicate 3 studii de fază III care compară paclitaxelul cu

Scanned with OKEN Scanner

Studiu	Scheme de adm.	Nr. pacienţi	ORR (%)	TTP (luni)	OS val. medie p (luni)
Paclitaxel: linia I metastatic					
Sledge şi colab.	Paclitaxel 175 mg/m^2	739	33	5,9	NS
Intergroup	Doxorubicin 60 mg/m^2		34	6.2	
	Paclitaxel 150 mg/m^2		46	8,0	
	+ doxorubicin 50 mg/m^2				
	Program paclitaxel: infuzie 24 h				
Bishop şi colab.	Paclitaxel 175 mg/m^2	209	29	5,3	17,3
	CMFP		35	6,4	13,9
	Program paclitaxel: infuzie 3h				
Gamucci şi colab.	Paclitaxel 200 mg/m^2	331	25	4,2	NS
	EORTC/R				
	Doxorubicin 75 mg/m^2		41	7,5	NS
	Program paclitaxel: infuzie 3h				
Docetaxel: Linia I metastatic (tratament anterior cu agenţi alkilanţi)					
Chan şi colab.	Docetaxel 100 mg/m^2	326	48	6,5	NS
	Doxorubicin 75 mg/m^2		33	5,2	NS
Docetaxel: la pacientele rezistente la antaciclină					
Bonneterre şi colab.	Docetaxel 100 mg/m^2	172	43	7	NS
	Vinorelbine 25 mg/m^2		39	5,5	
	+ CI 5-fluorouracil 750 mg/m^2				
Sjostrom şi colab.	Docetaxel 100 mg/m^2	283	42	6,8	NS
	Methotrexane 200 mg/m^2		21	3,2	
	+ 5 fluoroulacil 600 mg/m^2				
Nabholtz şi colab.	Docetaxel i00 mg/m^2	392	30	4,8	11,4
	Mitomycin C12 mg/m^2		12	2,8	
	+vinblastine 6 mg/m^2				
Docetaxel: linia I – polichimioterapie					
Nabholtz şi colab.	AT	426	60	9,5	NA
	AC		47	8,0	
	AT: docetaxel 75 mg/m^2 + doxorubicină 50 mg/m^2				
	AC: doxorubicin 60 mg/m^2 + ciclofosfamidă 600 mg/m^2				

NA, nu este disponibil; NS, nesemnificativ; R, randomizat; OOR, rata de răspuns obiectivă; TTP, timpul de progresie; CI; infuzie continuă

Scanned with OKEN Scanner

monochimioterapia sau polichimioterapia în linia I de tratament al cancerului mamar (tabel).

Rezultatele studiului EORTC, care a comparat paclitaxel 200 mg/m^2, 3 ore perfuzie cu doxorubicin 75 mg/m^2, sunt în favoarea doxorubicinei atât în ceea ce privește rata de răspuns (41% vs 25% cu un p = 0,003), cât și în ceea ce privește timpul până la progresie (1,5 luni vs 4,2 luni, p = 0,001). Nu au existat diferențe în legătură cu rata de supraviețuire, probabil datorită terapiei încrucișate, aplicată ulterior progresiei.

The American Intergroup a efectuat un studiu comparativ, cu trei brațe de tratament: paclitaxel 175 mg/m^2/pev 24 h (monochimioterapie) a fost comparat cu doxorubicin 60 mg/m^2 (monochimioterapie); în brațul 3, s-a administrat combinația paclitaxel 150mg/m^2 – doxorubicin 50mg/m^2. Ratele de răspuns au fost de 33%, 34% și respectiv 46% (p – nesemnificativ), iar timpul până la progresie a fost de 5,9 luni, 6,2 luni și respectiv 8 luni (p ≤ 0,05, în favoarea combinației).

Un alt studiu a comparat paclitaxel 175 mg/m^2, 3 ore infuzie cu CMFP. Eficacitatea a fost comparabilă cu un răspuns obiectiv de 29% pentru paclitaxel și 35% pentru CMFP (p = nesemnificativ); timpul până la progresie a fost de 5,3 luni pentru paclitaxel vs 6,4 luni pt. CMFP. Deși mai bună, supraviețuirea la cei tratați cu paclitaxel nu are semnificație statistică.

Pentru docetaxel monochimioterapie au fost publicate sau prezentate 4 studii de faza III.

Primul studiu (Chan și colab.) a comparat docetaxel 100 mg/m^2 cu doxorubicin 75 mg/m^2, în linia I de tratament al cancerului mamar metastatic. Atât rata de răspuns, cât și timpul de progresie au fost în favoarea docetaxelului (48% vs 33%). De asemenea, raportul risc/beneficiu a fost în favoarea docetaxelului.

De o importanță majoră este studiul efectuat de Nabholtz și colab., care a comparat Docetaxel (monochimioterapie) cu combinația Mitomicin-Vinblastin (la pacientele rezistente la antracicline). A fost pentru prima dată când o terapie de linia a II-a a demonstrat un avantaj cu semnificație statistică în termeni de supraviețuire (11,4 vs 8,7 luni).

Taxanii în combinație cu antracicline

Primele studii cu paclitaxel în combinație cu doxorubicin au raportat rezultate promițătoare, cu rate de răspuns cuprinse între 43% și 94% (vezi tabelul).

Combinații paclitaxel și doxorubicin

Studiu	Doze (mg/m^2)		Nr. pacienți evaluabili	Eficacitate ORR %	Toxicitate (CHF) (%)
	Doxorubicin	Paclitaxel			
Infuzie 3h					
Colomer și colab.	50	175	58	minim: 43	NA
Cazap și colab.	60/bolus	200	27	48	0
Sparano și colab.	60/bolus	200	47	52	4
Latorre și colab.	50 ziua 1	130-250 ziua a 2-a	30	70	NA
Frassineti și colab.	50/bolus	250	25	80	NA
Gehl și colab.	50-60/30 min.	155/200	29	83	23
Gianni și colab.	60/bolus	200	47	max: 94	21
Infuzie 24h					
Sledge și colab.	50-60/bolus	150-175	12	minim: 42	NA
Sledge și colab.	50/bolus	150	238	46	4.5
	75/bolus	200	12	58	NA
Holmes și colab.	48-60/24h	125-150	9	max: 69	NA
Infuzie 72h					
Fisherman și colab.	60-75/72h	160-200	39	72	NA

ORR, rata de răspuns; NA, nu este disponibil; G-CSF, s-au utilizat factori de creștere; CHF, insuficiență cardiacă congestivă

Scanned with OKEN Scanner

Toxicitățile principale au fost neutropenia, mucozita și o neașteptată și semnificativă cardiotoxicitate (20-23% insuficiență cardiacă congestivă). Ulterior, cardiotoxicitatea a fost explicată prin interacțiunea farmacoci-netică existentă între paclitaxel și doxorubicină. Paclitaxelul administrat în perfuzie scurtă scade clearance-ul hepatic al metabolitului doxorubicinei – doxorubicinol, rezultatul fiind creșterea toxicității doxorubicinei. Cele mai multe evenimente cardiace se produc la o doză cumulativă de doxorubicin peste 360 mg/m^2.

Acest lucru poate fi evitat prin prelungirea intervalului dintre administrarea celor doi agenți (24 de ore).

În ceea ce privește combinația docetaxel – doxorubicină, doza recomandată este de 75 mg/m^2 docetaxel plus doxorubicin 50 mg/m^2 sau 60 mg/m.p. docetaxel plus 60 mg/m^2 doxorubicin. Rezultatele studiilor de fază II au demonstrat o rată de răspuns de 57-77%, cu o durată a răspunsului între 15-17 luni și o supraviețuire la 2 ani de 57-66%. O rată mare de răspuns s-a constatat și la pacienți cu prognostic nefavorabil, cu multiple situsuri metastatice, inclusiv metastaze pulmonare și hepatice (tabel).

Combinații docetaxel și doxorubicina

Studiu	Doze (mg/m^2)		Nr. pacienți evaluabili	Eficacitate ORR %	Toxicitate (CHF) (%)
	Doxorubicin	Paclitaxel			
Sparano și colab.	60	60	51	57	4
Dieras și colab.	85*	50*	42	81	0
Dieras și colab.	75	50	39	74	0
Nabholtz și colab.	75	50 (+C500)	48	77	4

C, ciclofosfamidă; NA, nu este disponibil; CHF, insuficiență cardiacă congestivă
Antracilina a fost administrată înainte de docetaxel
* proporția utilizată, doza maximă tolerată preconizată

Neutropenia a fost principala toxicitate, de scurtă durată, reversibilă și noncumulativă. Toxicitățile specifice nu au pus probleme clinice deosebite, având o incidență chiar mai mică decât în studiile de monochimioterapie.

Este important că nu s-au semnalat evenimente cardiace deosebite, cardiotoxicitatea fiind la nivelul celei raportate pentru doxorubicină (0-4%), neexistând interacțiuni farmacinetice între cei doi compuși în sensul creșterii acesteia. Interacțiunea farmacocinetică dintre docetaxel și doxorubicină se manifestă în sensul creșterii cu 50% a AUC pentru docetaxel, ceea ce crește eficiența combinației.

Studiile de faza III

Rezultatele studiului EORTC, care a comparat paclitaxel 175 mg/m^2, 3 ore infuzie + doxorubicin 60 mg cu AC (doxorubicin 60 mg + ciclofosfamidă 600 mg/m^2, nu au fost încă prezentate.

Două studii pivot de fază III, care au comparat docetaxel în combinație cu doxorubicin (tabelul de mai sus) cu tratamentul standard, au fost recent prezentate. Aceste studii a demonstrat pentru prima oară superioritatea unei combinații cu taxani față de tratamentul standard cu antracicline, în tratamentul de linia I al cancerului mamar.

Scanned with OKEN Scanner

Taxanii în combinație cu modificatori ai răspunsului biologic

Primul modificator al răspunsului biologic cu activitate clinică este Herceptina (transtuzumab). Apariția acestui compus semnifică începutul erei terapiei țintite, capabilă să distingă celulele canceroase de cele normale. Herceptin este activă la pacientele la care există superexpresia protooncogenei Her-2-neu. Aceasta genă este implicată în reglarea creșterii normale a celulei. Amplificarea sau supraexpresia genei Her-2-neu, produce activarea receptorilor Her 2 *(human epidermal growth factor* 2, cunoscut și ca C-erbB2). Supraexpresia Her-2-new apare la 15-25% dintre pacientele cu cancer mamar și se asociază cu un prognostic nefavorabil.

Studii preclinice au demonstrat sinergisme între Herceptin și agenți citostatici (Cisplatin, Carboplatin, Doxetaxel), un efect aditiv cu paclitaxelul și antagonic cu fluoruracilul.

Herceptin este activ la pacientele cu supraexpresie de Her-2-new (aproximativ 20% dintre pacientele cu cancer mamar); rata răspunsului și supraviețuirea globală sunt ameliorate prin asocierea Herceptin-agent citostatic sinergic.

În combinație cu antraciclinele, Herceptin crește toxicitatea cardiacă (incidența insuficienței cardiace – 27%), ceea ce face ca administrarea combinației să fie dificilă.

În prezent, sunt în curs de desfășurare studii care testează eficiența combinației dintre taxani și herceptin atât în cancerul mamar metasatic, cât și în tratamentul adjuvant.

Vinorelbina

Activitatea antitumorală a vinorelbinei, demonstrată în studii experimentale, a condus la efectuarea de studii clinice care au confirmat un spectru larg de activități, inclusiv în ceea ce privește cancerul mamar.

Mai multe studii de fază II au investigat eficiența vinorelbinei în monochimioterapie. Schema săptămânală a fost cea mai folosită, cu doze începând de la 30 mg/m^2/săptămână. Administrarea în 5 zile consecutiv nu și-a dovedit superioritatea. Ratele de răspuns au variat între 34% și 50%, cu o durată medie a răspunsului de 6 luni și o supraviețuire medie de peste un an. Toleranța este foarte bună, inclusiv la pacientele în vârstă, toxicitatea limitativă de doză fiind neutropenia.

În studiile de linia a II-a, la paciente tratate anterior cu antracicline și/sau taxani, ratele de răspuns au atins 25%, la o intensitate a dozei de 27,7 mg/m^2 pe săptămână, în asociere cu factori de creștere și 22,5 mg/m^2, fără suport de factori de creștere. La aceste paciente, toxicitatea limitativă nu este numai hematologică, ci și neurologică (neuropatie și/sau ileus).

În ceea ce privește combinația Navelbine cu alți agenți citostatici, rezultatele unui studiu de faza III, comparativ între navelbine 25 mg/m^2, ziua 1-8, plus doxorubicin 50 mg/m^2 vs tratamentul standard (FAC), sunt similare ca eficiență (RR 74% vs 75%) și supraviețuire globală (17,3 luni vs 17,8 luni). Aceasta este adevărat și pentru combinația vinorelbine plus mitoxantrone (Blagman și colab. – NCI – Canada).

Ultimul studiu randomizat de interes este cel în care Navelbina 25 mg/m^2, ziua 1 și 5, în combinație cu fluorouracil 750 mg/m^2, ziua 1-5, a fost comparată cu docetaxel 100 mg/m^2 monochimioterapie, considerat *golden-standard* pentru tratamentul de linia a II-a. Rata de răspuns și durata medie au fost de 44% și 6 luni pentru combinație, respectiv 54% și 8 luni pentru docetaxel.

În prezent, numeroase studii sunt în curs de desfășurare pentru combinația navelbine – taxani.

În concluzie, Navelbina rămâne unul dintre agenții activi în cancerul mamar, fiind recomandată ca tratament de salvare pentru pacientele anterior expuse la tratament cu antracicline și/sau taxani, cu toate că eficiența sa este inferioară celei a docetaxelului administrat în linia a II-a de tratament, după eșecul la antracicline.

Doxorubicina liposomală

Doxorubicina a fost descoperită și introdusă în clinică la sfârșitul anilor '60. Este cea mai folosită antraciclină și rămâne unul dintre cei mai activi agenți în tratamentul cancerului mamar. În monochimioterapie, ratele de răspuns variază

Scanned with OKEN Scanner

între 30% și 50%. În comparație cu regimurile ce nu conțin antracicline, cele pe bază de antracicline conferă o rată de răspus, o durată de răspuns și o rată de supraviețuire superioare.

Doxorubicina poate fi administrată i.v. bolus, la 3 săptămâni, i.v. bolus săptămânal sau în perfuzie prelungită. Nu s-au demonstrat diferențe de eficacitate între aceste modalități de administrare; perfuzia prelungită (48-96 de h) reduce însă semnificativ incidența și severitatea toxicității cardiace, la doze echivalente. Toxicitatea limitativă de doză este cea hematologică.

Alte efecte adverse acute sunt: greață/vărsături, alopecie, mucozita, riscul de extravazare și toxicitatea cardiacă.

Toxicitatea cardiacă acută este rară și se poate manifesta prin aritmii, pericardită/miocardită și insuficiență cardiacă acută. Cea mai de temut este toxicitatea cardiacă cumulativă, dependentă de doză, ce poate duce la insuficiență cardiacă congestivă. Riscul variază între 7% și 42%, la pacientele care primesc o doză totală de 550 mg/m^2. Cu toate că mecanismul exact al cardiotoxicității nu este pe deplin cunoscut, el pare să implice formarea de radicali liberi. Aceștia interacționează cu moleculele de Fe, ducând la efecte ca peroxidarea lipidelor la nivelul membranei mitocondriale. Histologic, aceasta se manifestă prin pierderea de miofibrile, distensia reticulului sarcoplasmatic și vacuolizarea celulelor miocardice. Au fost propuse câteva mijloace de scădere a acestei toxicități, cum ar fi perfuzia prelungită și utilizarea de antioxidanți exogeni, cum sunt x-tocopherol sau chelatori de Fe, ADR-529 sau amifostine. O altă metodă de scădere a acestei toxicități este aceea a folosirii unor sisteme *carrier* („transportor") cum sunt liposomii. Aceștia se formează spontan când fosfolipidele sunt plasate în apă și pot fi folosiți pentru o varietate de droguri.

La nivelul liposomilor există trei compartimente ce pot fi folosite la transportul diverselor droguri:

– centrul apos – pentru drogurile hidrosolubile;

– membrana bogată în lipide – pentru drogurile liposolubile;

– interfața dintre membrana liposolubilă și componenta apoasă, în care molecule mici ca peptidele și proteinele mici pot fi transportate.

Comercializarea lipozomilor transportori a ridicat două probleme: una legată de stabilitatea liposom-d 10 g, cealaltă de ordin farmacologic (respingerea lor de către sistemul reticuloendotelial, ca particulă *non-self*). Allen și Chonn au demonstrat că acoperirea liposomilor cu glicolipide prelungește timpul de circulație a acestora. Astfel, încorporarea pe suprafața liposomilor a metoxipolietilenglicolului (MPEG) crește „longevitatea" liposomului în circulație. În prezent, există două preparate liposomale de doxorubicin și un daunorubicin liposomal, testate în tratamentul cancerului mamar. Doxorubicin liposomal, Caelyx (Doxil) este aprobat pentru tratamentul sarcomului Koposi și TLC D-99 (Evacet) este studiat în cancerul mamar metastatic. Acești noi liposomi sunt stabili în circulația sanguină și pot circula liberi timp de câteva zile. Ei sunt înlăturați de macrofagele tisulare. Dimensiunea mică face posibilă extravasarea la nivelul capilarelor. Încapsularea liposomală a antraciclinelor scade *peak-ul* plasmatic și, implicit, toxicitatea cardiacă.

Ransom și colab. au raportat rezultatele unui studiu de faza II, utilizând Caelyx 60 mg/m^2 la trei săptămâni (ulterior, s-a scăzut doza la 45 mg/m^2) în tratamentul cancerului mamar metastatic, la paciente care nu au primit anterior tratament cu antracicline. La cele 13 paciente investigate, s-a înregistrat o rată de răspuns de 31% (6% CR), cu o supraviețuire medie de 7 luni. Cea mai importantă toxicitate a fost eritrodisestezie palmo-plantară și mucosite, ambele reversibile. Cardiotoxicitatea a fost minoră.

În prezent, sunt în curs de desfășurare 2 studii de faza III care compară Caelyx în linia a II-a de tratament cu vinorelbina sau mitomicin/vinblastin și Caelyx monoterapie vs. Doxorubicin în linia I de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește al doilea compus liposomal, Evacet, rezultatele unui studiu de faza III, care a comparat Evacet 60 mg/m^2 plus ciclosfosfamidă 600 mg/m^2 cu combinația doxorubicin 60 mg/m^2 plus ciclosfosfamidă 600 mg/m^2 Rezultatele au fost comparabile atât în ceea ce privește rata de răspuns (RR: 44% vs 43%), cât și în legătură cu timpul până la progresie (5,6 luni vs 6 luni).

Alt studiu de faza a III a demonstrat că Evacet monochimioterapie 75 mg/m^2 este comparabil cu doxorubicin 75 mg/m^2 ca rată de răspuns (26%), dar inferior în ceea ce privește supraviețuirea (20,1 luni vs 14,6 luni); timpul până la progresie a fost practic similar (3,8 luni vs 4,3 luni). Cardiotoxicitatea a fost mai mică pentru Evacet. Bazat pe rezultatele acestor studii, FDA a respins aprobarea Evacet în tratamentul de linia I al cancerului mamar.

În concluzie, putem spune că liposomii oferă un sistem transportor unic, conferind medicamentului toxicități și eficiență diferite față de drogul administrat singur. Cu toate acestea, rezultatele studiilor de până acum nu îndreptățesc înlocuirea de rutină a doxorubicinei cu forma sa liposomală, fiind necesară așteptarea rezultatelor studiilor în curs.

Capecitabina

Capecitabina este o fluoropirimidină orală, activată la nivel tumoral prin trei reacții enzimatice și convertită la acest nivel în 5-FU.

Timidin-fosforilază, enzima responsabilă pentru această activare, este exprimată la niveluri crescute în majoritatea tumorilor canceroase, inclusiv în cancerul mamar. Studii preclinice au arătat că raportul timidin-fosforilază/dihidropirimidin-dehidrogenază (enzima responsabilă pentru catabolizarea SFU) poate fi un important factor predictiv pentru sensibilitatea la capecitabină.

Studiile preclinice au arătat că produce o inhibiție tumorală > 50%, în comparație cu UFT (25%) și 5-FU (8%). Absorbția intestinală este peste 70%.

Doza recomandată pentru studiile de faza II este de 2500 mg/m^2/zi, în două prize, timp de 14 zile, cu 7 zile pauză. În studiile de faza II, la pacienți tratați anterior cu antracicline și paclitaxel, s-a înregistrat o rată de răspuns de 20%, cu o durată medie a răspunsului de 8 luni.

Efectele secundare asociate au fost: sindromul „mână-picior" la 56,2% dintre pacienți, diaree (54,3% – din care gr. III 9,1% și gr. IV 13,1%), stomatită.

Un alt studiu de fază II a comparat capecitabin cu CMF intravenos; rezultatele în ceea ce privește rata de răspuns au fost în favoarea capecitabinei (30% vs 16%); timpul până la progresie și supraviețuirea globală au fost însă similare. În prezent, sunt în curs de desfășurare studii în care capecitabina este asociată cu taxani.

În concluzie, putem spune că apariția formelor orale reprezintă o alternativă de rezervă, în special pentru tratamentele paliative. Este nevoie însă de o educație adecvată pentru pacienți, pentru a evita supradozarea ce poate duce la toxicități semnificative.

Hormonoterapia

Antiestrogenii

Sensibilitatea clinică a tumorilor mamare la deprivarea estrogenică a fost pentru prima oară demonstrată în urmă cu 100 de ani. Terapia antiestrogenică (având drept reprezentant principal Tamoxifenul) a revoluționat tratamentul cancerului mamar.

Termenul de „antiestrogeni" se referă la agenți ce blochează efectul fiziologic al estrogenilor la nivelul receptorilor estrogenici. Termenul de modulatori selectivi ai receptorilor hormonali (SERM) definește agenții care realizează blocarea receptorilor la un anumit nivel (exemplu: tumoare) și stimularea altora la alt nivel (exemplu: osul). În acest mod același drog poate avea atât activitate agonistă, cât și antagonistă, în funcție de tipul celulei. De asemenea, cu timpul, pot deveni agoniști la nivel tumoral,

Scanned with OKEN Scanner

lucru dovedit prin fenomenul de „răspuns la întreruperea tratamentului" *(withdrawal response).*

Tamoxifenul: avantaje și dezavantaje

Efectele biologice ale tamoxifenului sunt mediate prin blocarea acțiunii estrogenilor, urmare a legării lui la receptorii specifici. Activitatea antiestrogenică a tamoxifenului în cancerul mamar a făcut ca acesta să devină tratament standard pentru toate stadiile acestei boli.

Administrat ca tratament adjuvant, tamoxifenul reduce atât riscul de cancer mamar controlateral, cât și de apariție a metastazelor la distanță. FDA a aprobat utilizarea lui în prevenirea cancerului mamar, la femeile cu risc crescut. Tratamentul pe termen lung cu tamoxifen este asociat cu încă două beneficii clinice: menținerea densității osoase și scăderea colesterolului circulant, efecte de importanță majoră la femeile postmenopauzale.

Cel mai frecvent efect secundar asociat cu această terapie este apariția „valurilor de căldură", efect datorat acțiunii la nivelul axului hipotalamohipofizar. Efectul secundar cel mai important este reprezentat de creșterea riscului de apariție a cancerului (prin acțiune agonistă la nivel endometrial; prin același mecanism stimulează hiperplazia endometrială și formarea de polipi). Terapia cu antiestrogeni se mai asociază cu incidența crescută a fenomenelor tromboembolice (inclusiv, deși rar, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și accidente vasculare cerebrale).

În timp, poate apărea rezistență la tamoxifen, moment în care acesta nu mai exercită acțiunea antitumorală, efectul putând fi contrar.

Noi antiestrogeni

În dezvoltarea noilor antiestrogeni, au fost urmate trei direcții având ca scop creșterea eficienței și diminuarea efectelor secundare.

Prima direcție a fost producerea de analogi ai tamoxifenului prin alterarea chimică a structurii triphenylethilen, cu scopul de a bloca hidroxilarea la nivelul poziției 4 și de a reduce inactivarea metabolică. A doua a fost sintetizarea structurilor cu inel fix, derivate din structura stilben a stilbestrolului, pentru a împiedica izomerizarea, iar a treia direcție a fost de a sintetiza analogi steroidali ai estrogenilor cu activitate inhibitorie la nivelul creșterii celulare.

Aceste trei clase de antiestrogeni (trifeniletilenă, cu inel fix și steroidale) diferă prin afinitatea față de receptorii hormonali, prin mecanismul de acțiune la nivelul receptorilor, precum și prin efectele produse.

Trifeniletilenele

Toremifene

Este un analog clorinat de tamoxifen, cu activitate estrogenică și antiestrogenică similară, putând, de asemenea, să se asocieze cu un risc crescut de cancer endometrial.

Studiile de faza III au demonstrat aceeași eficiență clinică și aceleași efecte secundare ca și pentru tamoxifen, atât în tratamentul cancerului mamar metastatic, cât și în tratamentul adjuvant. Rata mică de răspuns înregistrată la pacientele anterior tratate cu tamoxifen sugerează rezistența încrucișată cu acesta.

Idoxifen, droloxifen și THT-59

Spre deosebire de toremifen, acești 3 compuși au afinitate mai mare pentru receptori. Cu toate că idoxifenul are un potențial carcinogenic redus, utilizarea sa clinică a fost întreruptă din cauza efectelor secundare la nivelul endometrului. Același lucru se poate spune și pentru droloxifen, care, în prezent, este folosit în tratamentul osteoporozei.

Compușii cu inel fix

Benzotiofeni

Acești compuși au fost dezvoltați pentru a evita problemele legate de efectul agonist asociat cu trifeniletilene, la nivelul uterului și pentru a avea o acțiune mai specifică asupra țesuturilor țintă: mamar și osos.

Raloxifen

Este un compus nonsteroidal, derivat de benzotiophene, ce are o afinitate mare pentru receptori. Studiile preliminare au demonstrat

Scanned with OKEN Scanner

efectele antiestrogenice (la nivelul sânului și uterului) și estrogenice la nivelul osului, metabolismului lipidic și a fibrelor musculare netede.

Au fost comparate rezultatele a două studii clinice pe 32 de paciente în postmenopauză. În primul studiu, nu a fost înregistrat nici un răspuns la paciente tratate anterior cu tamoxifen, în timp ce al II-lea studiu a raportat 3 răspunsuri obiective, din cele 18 paciente cu receptori hormonali pozitivi (tabelul următor).

Comparație între răspunsul la tamoxifen (linia I) și antiestrogeni în tratamentul de linia I sau II al cancerului mamar metastatic

Medicament	răspunsul la SERM și SERD în cancerul de sân avansat n	CR+PR (%)	SD	Total %
Tamoxifen	500+	27	25	52
Raloxifen	18	17	28	45
SERM 3	88	32	19	51
SCH 57050[a] (EM 800)	43	14	23	37
ICI 182, 780[a] (Faslodex)	19	37	32	69

[a] se referă la un tratament anterior cu tamoxifen în cazul unei boli avansate
CR, remisie completă; PR, remisie parțială; SD, deviație standard; MBC, cancer mamar metastatic; SERM, estrogen receptor modulator selectiv; SERD, estrogen receptor deregulator selectiv.

Antiestrogenii steroidali

În prezent, există mai mulți compuși steroidali cu acțiune antiestrogenică, în curs de evaluare preclinică și clinică (ICI 182, 780, RV 58668).

Avantajele preclinice și clinice ale acestor compuși sunt reprezentate de afinitatea mare pentru receptorii estrogenici (de 100 ori mai mare decât a tamoxifenului), absența activității agoniste asupra endometrului, absența fenomenelor secundare de tip „valuri de căldură" și (mai important) nedezvoltarea fenomenului de rezistență.

Un studiu unic de fază II, efectuat pe 19 paciente tratate anterior cu tamoxifen, a raportat o rată de răspuns de 37%, cu o durată medie de 25 de luni, ceea ce confirmă lipsa de rezistență încrucișată cu tamoxifenul.

Inhibitorii de aromatază

Controlul hormonal al producerii de estrogen este exercitat printr-un complex de mecanisme de tip feed-back care include hipotalamusul, hipofiza, ovarele, glandele suprarenale și sânul. În premenopauză, acest mecanism de control are loc prin intermediul factorului *hormon-releasing* (LHRH), produs de hipotalamus, care acționează asupra hipofizei anterioare, controlând producția de gonadotropine (FSH și LH). Glandele suprarenale produc androgeni și corticosteroizi; estrogenii sunt produși prin aromatazarea androgenilor suprarenalieni. Reacția de aromatazare are loc la nivel muscular și al țesutului adipos (inclusiv la nivelul sânului). Aproximativ două treimi din tumorile maligne ale sânului conțin aromataze, ceea ce poate duce la producția locală de estrogeni. Cantitatea de estrogen produsă prin aromatazarea periferică este mult mai mică decât cea produsă de ovare. Pe această cale se produc aproximativ 100 mg estronă, ceea ce corespunde cu un nivel plasmatic de 10-20 pg/ml. Numeroși inhibitori de aromatază au fost evaluați pentru tratamentul cancerului mamar (tabelul următor). Dezvoltarea acestor agenți a avut ca obiective

Scanned with OKEN Scanner

selectivitatea pentru aromatază şi efecte secundare minime. În prezent, 5 droguri sunt folosite în practică: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole şi formestane (inhibitori selectivi de aromatază, prezentaţi în tabelul de mai jos).

Inhibitori de aromatază

	Tip	Selectivitate	Eficienţă
Nonselectivi			
Aminoglutetimida	competitiv	scăzută	moderată
Testolactona	noncompetitiv	scăzută	moderată
Trilostan	competitiv	moderată	moderată
Selectivi			
Anastrozol	competitiv	ridicată	ridicată
Fadrozol	competitiv	ridicată	ridicată
Letrozol	competitiv	ridicată	ridicată
Vorozol	competitiv	ridicată	ridicată
Formestan	non-competitiv	ridicată	ridicată
Exemestan	non-competitiv	ridicată	ridicată

Dintre inhibitorii neselectivi – aminoglutetimida, testolactone şi trilastane sunt utilizaţi în clinică.

Inhibitorii de aromatază pot fi clasificaţi în două tipuri:

– tipul I – noncompetitivi (toţi steroidali);

– tipul II – competitivi (steroidali sau nonsteroidali).

Ambele tipuri mimează substratul normal (androgeni), intrând în competiţie cu aceştia pentru legarea de enzimă. După legarea de enzimă, cei noncompetitivi blochează activitatea enzimatică definitiv, în timp ce inhibitorii competitivi se leagă reversibil de situs-ul enzimatic activ. Eficienţa inhibitorilor competitivi depinde astfel de concentraţia relativă şi afinitatea inhibitor-substrat.

Inhibitorii de aromatază se folosesc numai la pacientele în postmenopauză sau ooforectomizate. La femeile cu funcţie ovariană, inhibiţia aromatazei duce la o producţie crescută de estrogeni prin secreţie crescută de GBH.

Inhibitorii de aromatază neselectivi

Aceştia au fost primii folosiţi în tratamentul cancerului mamar.

Aminoglutetimida

Inhibă competitiv aromatizarea şi scade nivelul estrogenilor circulanţi cu 60-70%. Aminoglutetimida scade sinteza de steroizi ducând la scăderea nivelului glucocorticoizilor, ceea ce face necesară suplimentarea hidrocortizonului. Timpul de înjumătăţire este de 12,3 + 2,6 ore, dar, deoarece induce sinteza enzimei care catalizează eliminarea, acesta scade la 7,3 + 2, 4 ore în cazul utilizării prelungite. Efectul aminoglutetimidei este comparabil cu hipofizectomia şi adrenalectomia chirurgicală, cu administrarea tamoxifenului şi progestativelor. Doza recomandată este de 500 mg/zi în asociere cu substituţie de hidrocortizon.

Scanned with OKEN Scanner

Inhibitorii steroidali de aromatază

4-Hydroxiandrostendiona

4-hidroxiandrostendiona, (Formestane), un inhibitor noncompetitiv, a fost printre primii inhibitori selectivi studiați. Formestane nu are efect asupra nivelului seric al steroizilor. Se administrează intramuscular, 250 mg la 2 săptămâni, putând produce (rar) durere și inflamație la nivelul injecției. Alte efecte secundare includ astenie până la letargie, valuri de căldură, greață și vărsături moderate. Rata de răspuns variază între 29% și 46%, pentru utilizarea de doze mai mari.

Exemestane

Este un derivat de androgeni, de tip I, cu efecte secundare de tip androgenic (răgușeală). Exemestanul scade nivelul de estrodiol cu 97,9% comparabil cu anastrozolul și letrozolul.

Inhibitorii nonsteroidali

Fadrozole

Este un inhibitor competitiv de aromatază, mai selectiv decât aminoglutetimida. Se administrează zilnic 2-4 mg. Rezultatele tratamentului cu Fadrozole sunt comparabile cu administrarea de progestative și, de asemenea, cu cea de tamoxifen, însă cu efecte secundare mai reduse.

Anastrozolul

Este un inhibitor competitiv, cu selectivitate mare. Administrat în doze de 10 mg/zi timp de 14 zile, nu are nici un efect asupra nivelului cortizolului plasmatic sau aldosteronului.

Activitatea antitumorală a fost comparată cu cea a megestrolului acetat, la paciente anterior tratate cu tamoxifen. Analiza rezultatelor la 6 luni a arătat echivalența celor două tratamente. La 31 de luni a apărut însă un avantaj în ceea ce privește rata de supraviețuire a pacientelor tratate cu anastrozol.

Letrozol

Este un inhibitor competitiv, foarte selectiv, de aromatază. Letrozolul scade nivelul plasmatic al estrogenilor cu mai mult de 95% după 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, cu o doză de 1 mg/zi.

Alte tratamente hormonale

Analogii de gonadotropin-releasing hormone (GnRH)

Secreția ovariană de estrogeni este sub controlul gonadotropinelor hipofizare, la rândul lor controlate prin gonadotropin-releasing hormon (GnRH) hipotalamici.

Utilizarea analogilor de GnRH au drept scop obținerea ooforectomiei medicale. Rata de răspuns la femeile premenopauzale este de 32-45%. Au fost inițiate câteva studii pentru a compara administratrea GnRH cu ooforectomia chirurgicală. Deși cele mai multe studii au fost întrerupte (datorită ratei foarte mici de participare a pacientelor), iar numărul redus de cazuri nu permite o concluzie clară, cele două tratamente par să aibă eficiență comparabilă. Asocierea GnRH cu tamoxifen produce o rată de răspuns superioară monoterapiei cu GnRH (39% vs 30%), un timp până la progresie superior (8,7 luni vs 5,4 luni), precum și o supraviețuire mai bună (2,9 ani vs 2,5 ani).

Progestativele

Acțiunea progestativelor se realizează prin supresia secreției hipofizare a gonadotropinelor și creșterea clearance-ului plasmatic al estrogenilor. Cele mai folosite progestative sunt medroxiprogestoren acetat (MPA) și megestrol acetat (MA). Studiile comparative MA-tamoxifen nu au arătat diferențe semnificative de eficacitate.

În ceea ce privește efectele secundare, creșterea ponderală și edemele au fost mai frecvente decât pentru tamoxifen. Progestativele au o eficiență mai scăzută decât inhibitorii și inactivatorii de aromataze.

Scanned with OKEN Scanner

Radioterapia

Radioterapia după chirurgia conservatoare

Chirurgia conservatoare (tumorectomie, sectorectomie), urmată de iradiere, reprezintă terapia de elecție pentru cancerul mamar diagnosticat într-un stadiu incipient *(early breast cancer)*.

Echivalența celor două tratamente (mastectomie vs chirurgie conservatoare + RT) a fost demonstrată în numeroase studii clinice.

Eventuala recidivă ce poate apărea la un sân tratat conservator poate fi eficient tratată prin mastectomie fără a compromite supraviețuirea globală.

Există un număr de contraindicații relative și de factori care pot prezice un prognostic nefavorabil după terapia conservatoare, cum sunt: iradiere în antecedente, invazia intravasculară, factori de tehnică chirurgicală și/sau anatomici ce pot duce la rezultate cosmetice nedorite și/sau complicații.

Factori de risc pentru recidiva locală

Între factorii ce se pot asocia cu un risc crescut de recidivă locală, boala multicentrică/multifocală (detectată clinic sau mamografic) reprezintă în general o contraindicație pentru chirurgia conservatoare. Componenta extensivă intraductală este o entitate patologică definită ca fiind carcinom ductal invaziv cu o componentă intraductală > 25% și carcinom intraductal în țesutul normal înconjurător. Prezența acesteia este o contraindicație relativă, importanță mai mare având marginile tumorale care trebuie să fie „libere" de boală (să nu conțină leziuni tumorale). Alți factori de risc – dimensiunea tumorii, numărul de ganglioni invadați, invazia intravasculară – sunt de importanță mai redusă. Iradierea după chirurgia conservatoare trebuie efectuată după un plan care să minimizeze efectele secundare la nivelul inimii și plămânului. Pentru a obține un rezultat cosmetic satisfăcător, distribuția dozelor trebuie să se facă omogen la nivelul întregului sân. Doza standard este de 4500-5000 cGy, în fracții de 180-200 cGy/zi. Se poate administra o doză suplimentară folosind fie acceleratorul liniar, fie iradierea interstițială, până la o doză totală de 6000-6600 cGy la nivelul patului tumoral. S-ar părea că administrarea acesteia scade rata recurenței locale. La pacientele cu chirurgie conservatoare, la care s-a practicat disecție axilară, rolul iradierii regiunii ganglionare este controversat. În general la cele fără invazie ganglionară, iradierea va fi făcută numai la nivelul sânului, iradierea axilei fiind benefică numai pentru pacientele cu invazie ganglionară.

Subgrupe de paciente la care iradierea poate fi evitată

Pacientele tratate conservator, fără iradiere postoperatorie, au o rată de recidivă locală în jur de 40-50%, în ciuda tratamentului sistemic adjuvant.

S-a propus doar tumorectomie pentru un grup de paciente strict selecționate, cu tumori mici, margini tumorale negative și fără invazie ganglionară. Cu toate acestea, rata recurenței locale a fost de 25%.

În prezent este în curs de desfășurare un studiu clinic care compară tumorectomia vs tumorectomie plus radioterapie, la paciente peste 70 de ani cu tumori sub 2 cm, cu receptori hormonali pozitivi și margini tumorale negative.

Pentru paciente cu carcinom invaziv, tumorectomia singură trebuie limitată numai în studii clinice, în rest asocierea iradierii este obligatorie.

Secvențialitatea chimioterapie/radioterapie

Majoritatea pacientelor supuse intervenției conservatoare urmate de iradiere vor primi și tratament sistemic: chimioterapie și/sau hormonoterapie. Rămâne controversată secvențialitatea iradiere/chimioterapie. Temerile în legătură cu creșterea ratei recidivei locale, în cazul amânării iradiereii la peste 16 săptămâni de la momentul intervenției chirurgicale, nu au fost confirmate. Mai mult, un studiu efectuat de Joint Center for Radiation Therapy (JCRT) a indicat faptul că, în timp ce întârzierea radioterapiei duce la o creștere ușoară a ratei de recidivă locală, întârzierea

Scanned with OKEN Scanner

chimioterapiei duce la pierderea controlului bolii sistemice şi la apariţia metastazelor.

Pentru pacientele cu invazie ganglionară, se recomandă iniţierea chimioterapiei şi amânarea radioterapiei. Pentru cele fără invazie ganglionară, secvenţa celor două terapii trebuie particularizată, ţinând cont de factorii de risc pentru recidiva locală şi/sau diseminarea la distanţă. Administrarea concomitentă a celor două tratamente se poate asocia, după unii, cu exacerbarea fenomenelor acute şi/sau complicaţii nedorite. Poate fi însă recomandată, pentru cazuri selecţionate, evitându-se totuşi regimurile de chimioterapie ce conţin doxorubicină.

Iradierea după mastectomie

Pacientele cu tumori peste 5 cm şi/sau invazie ganglionară, tratate prin mastectomie, au un risc crescut de recidivă locoregională.

Chiar la pacientele tratate cu chimioterapie *high dose*, recurenţa locală este mare dacă nu se asociază cu iradierea locală.

Impactul RT – analiza recidivelor (locoregionale + sistemice) conform invaziilor ganglionare

Studiu	Supraveghere (ani)	Recidive (%)		
		Fără RT	RT	Procentaj absolut
Apriagada et al	15			
Toţi pacienţii		49	35	14
Fără invazie		34	26	12
Cu invazie		71	53	15
Overgaard et al (premenopauză)	10			
Toţi pacienţii		58	43	15
Fără invazie		34	22	12
N1 – 3		53	37	15
N4+		76	60	16
Ragaz et al	15			
Toţi pacienţii		63	48	17
N1 – 3		48	36	12
N4+		83	62	21
Overgaard et al (postmenopauză)	10			
Toţi pacienţii		60	47	13
Fără invazie		53	34	19
N1 – 3		52	40	12
N4+		78	63	13

Utilizarea radioterapiei după masectomie, la pacientele cu stadii incipiente de boală, este mai controversată. Studii recent încheiate au demonstrat creşterea supravieţuirii şi a intervalului liber de boală, pentru pacientele cu invazie ganglionară tratate cu iradiere postmastectomie.

Recidiva locală

În ciuda tratamentelor locale şi sistemice aplicate, aproximativ 5-20% dintre paciente vor dezvolta recidivă locală.

Recidiva locoregională poate fi împărţită în:

Scanned with OKEN Scanner

– recidiva la nivelul sânului ipsilatral, după chirurgie conservatoare;

– recidiva la nivelul peretelui toracic, după masectomie;

– recidiva ganglionară după chirurgie conservatoare sau masectomie.

Recidiva locală după tumorectomie

Cu toate că prognosticul recidivei locale este mai bun decât pentru alte recidive, cea apărută la scurt timp după chirurgia conservatoare urmată de iradiere se asociază cu un risc crescut de metastaze sistemice. Pentru pacientele la care nu s-a făcut iradiere după tumorectomie, excizia urmată de iradiere poate fi o opțiune terapeutică.

Pentru cele la care s-a făcut iradiere, se indică masectomia, ca tratament standard.

Tratamentul local al recidivei precoce este urmat de tratament sistemic (chimioterapie și/sau hormonoterapie).

Pentru recidivele care apar târziu, putând pune problema unei a doua tumori, analiza atentă a factorilor de risc (dimensiune, receptori hormonali, DNA etc.) poate decide administrarea unui tratament sistemic individualizat.

Recidiva după mastectomie

Este foarte probabil ca aceste paciente să prezinte metastaze la distanță.

Pentru pacientele mastectomizate, care nu au fost iradiate inițial, excizia tumorii, urmată de iradiere locală în dozele și fracțiile menționate anterior, reprezintă tratamentul de elecție.

Pentru pacientele anterior iradiate, excizia recidivei, urmată de un supliment de iradiere pe câmpuri de dimensiuni reduse, se asociază cu complicații acceptabile. Aceste paciente sunt candidate de asemenea pentru tratamentul sistemic: chimioterapie și/sau hormonoterapie.

Tratamentul recidivelor ganglionare

Recidiva ganglionară implică un prognostic nefavorabil, fiind însoțită de obicei de metastaze sistemice.

Radioterapia la nivelul lanțului ganglionar (mamar intern, supraclavicular și/sau axilar) are, ca urmare, un control local satisfăcător.

Tratamentul sistemic pentru aceste paciente trebuie individualizat.

Tratamentul carcinomului ductal in situ (DCIS)

Pentru pacientele cu DCIS, tumorectomia simplă vs tumorectomie plus iradiere continuă să fie un subiect controversat.

Studiul NSABP B-27 a demonstrat un avantaj clar prin adăugarea RT, în ceea ce privește scăderea ratei de recidivă locală, rezultate confirmate și de un studiu intergrup european. Unii autori recomandă renunțarea la iradiere pentru pacientele la care marginile de excizie au mai mult de 10 mm.

Iradierea pentru carcinomul lobular in situ

Pentru pacientele cu DCIS care asociază și LCIS, tratamentul este cel pentru DCIS.

Pentru pacientele cu LCIS pur, nu există nici un argument pentru utilizarea radioterapiei după biopsie sau tumorectomie. Aceste paciente rămân în observație și beneficiază de chimioprofilaxie.

TRATAMENTUL ADJUVANT

A. La pacientele fără invazie ganglionară

Tradițional, cancerul mamar fără invazie ganglionară a fost considerat ca având un prognostic bun, 60-70% dintre paciente având un interval liber de boală de peste 10 ani, după tratamentul local.

Cu toate acestea, în 1988, NCI a atras atenția că tratamentul adjuvant hormonal și/sau citotoxic poate avea un impact asupra evoluției clinice la aceste paciente.

De aceea, se recomandă ca decizia terapeutică să țină seama de factorii de prognostic specifici și tratamentul să fie individualizat (vezi tabelul următor).

Tratamentul sistemic

Hormonal

Studiul NSABP B-14, efectuat pe 2843 de paciente cu cancer mamar fără invazie ganglionară,

Scanned with OKEN Scanner

Factor de prognostic	risc scăzut	risc mediu	risc crescut
Dimensiunea tumorii	< 1 cm	1-2 cm	> 2 cm
Receptori hormonali	Pozitiv	Pozitiv	ER şI PR negativ
Grading	1	1-2	2-3
Vârsta	> 35 de ani		≤ 35 de ani

cu receptori hormonali (+), care a comparat administrarea de tamoxifen 20 mg/zi vs placebo, a demonstrat creşterea supravieţuirii globale (80% vs 76%) precum şi a intervalului liber de boală (69% vs 57%) pentru pacientele care au primit tamoxifen (rezultatele sunt înregistrate după o urmărire de 10 ani).

Chimioterapia

Cele mai multe studii care au comparat administrarea de chimioterapie adjuvantă la pacientele cu risc crescut cu cele la care nu s-a administrat tratament adjuvant au demonstrat avantaje atât în ceea ce priveşte intervalul liber de boală, cât şi supravieţuirea globală, pentru primul grup. În ceea ce priveşte rolul antraciclinelor în tratamentul adjuvant, acesta a fost investigat în diverse studii pe un număr mare de paciente: 2961 de paciente cu No, dar cu un risc crescut: RH(-), tumoare ≥ 2cm, fracţie crescută de celulă în faza S. Acestea au fost randomizate în studiul efectuat de American Intergrup (Protocol INT 0102) să primească CAF (ciclofosfamidă, doxorubicină şi 5-FU) sau CMF (ciclofosfamidă, metotexan şi 5-FU) cu sau fără tamoxifen (administrat timp de 5 ani). Intervalul liber de boală şi supravieţuirea globală au fost uşor în favoarea CAF (+2%), iar adăugarea tamoxifenului a fost benefică pentru pacientele cu receptori hormonali pozitivi.

Metaanaliza efectuată de EBCTCG în 1998, pentru categoria de paciente No, a concluzionat asupra îmbunătăţirii intervalului liber de boală şi supravieţuirii la pacientele tratate cu polichimioterapie adjuvantă. Magnitudinea beneficiului la 10 ani a fost de 78% vs 71%. Combinaţiile de antracicline au condus la o ameliorare a rezultatelor în medie cu 3% la 10 ani.

B. La pacientele cu invazie ganglionară

Terapia hormonală

Tamoxifenul

Cea mai cuprinzătoare metaanaliză asupra rezultatelor utilizării tamoxifenului în tratamentul adjuvant a fost făcută de către EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Analiza a fost făcută pe un lot de 37.000 de paciente, cu o perioadă de urmărire în medie de 10 ani. 1800 de paciente au fost cu receptori hormonali (+), 8000 RH (-) şi la 11.000 nu s-au determinat. Tamoxifenul a fost administrat 1, 2 sau 5 ani, în timp ce în braţul martor nu s-a administrat hormonoterapie. Utilizarea tamoxienului a fost asociată cu o scădere semnificativă atât a recurenţei, cât şi ratei de mortalitate, beneficiul fiind mai mare cu cât administrarea a fost mai lungă.

Pentru tamoxifen administrat timp de 5 ani, reducerea riscului relativ de recurenţă a fost de 47% şi a mortalităţii de 26%, ceea ce echivalează cu o creştere a supravieţuirii la 1 an şi 2 ani, iar beneficiul la 10 ani a fost de 4,5%, respectiv 7,2%.

Durata tratamentului

După cum am arătat anterior, este clar dovedit că tamoxifenul administrat timp de 5 ani are

Scanned with OKEN Scanner

Referință	Status hormonal	Terapia adjuvantă	DFS (%)	OS (%)
Intergroup[5] (n = 536)	ER – negativ sau ER – pozitiv + T > 3 cm	CMFP vs Fără tratament	73 la 10 ani vs 58	81 vs 71
Insituto Nazionale Tumori[6] (n = 90)	ER – negativ	CMF vs Fără tratament	71 la 12 ani vs 43	80 vs 50
NSABP B- 13[7] (n= 679)	ER – negativ	MFL vs Fără tratament	80 la 4 ani vs 71	NP vs NP
Intergroup INT 0102[8] (n = 2091)	ER – negativ plus ER – negativ sau ER/PR – pozitiv + T > 2 cm/FCFS	CAF + tamoxifen vs CMF + tamoxifen	87 la 5 ani vs 85	NP vs NP
GEICAM 8701 (nepublicat) (n = 416)	Toate	FAC vs CMF	73 la 10 ani vs 60	83 vs 75
Ludwig V (n= 1275)[9]	ER – pozitiv sau – negativ sau necunoscut	CMF vs Fără tratament	77 la 4 ani	NP
NSABP B-20[10]	ER – pozitiv	MF sau CMF + tamoxifen vs Tamoxifen	80 – 90 la 5 ani 85	NP NP

* Rezultate ale celei mai bune ramuri dintre studiile enumerate
FCFS, fracție crescută a fazei – S; T, dimensiunea tumorii; NP, neprecizat.

rezultate superioare comparativ cu administrarea cu durată de 1 sau 2 ani.

Există încă controverse asupra deciziei de a prelungi administrarea peste 5 ani. În studiile ECOG E4181 (premenopauză) și E5181 (postmenopauză), pacientele care au primit tamoxifen timp de 5 ani au fost rerandomizate în două grupuri: unul la care s-a administrat tamoxifen în continuare și altul la care s-a întrerupt administrarea. Nu au fost semnalate diferențe între cele două grupuri, nici în ceea ce privește intervalul liber de boală (85% vs 73%, p = 0,10) nici în ceea ce privește supraviețuirea globală (86% vs 89%, p = 0,52).

Aceleași rezultate au fost comunicate și în studiul NSABP și „Scottish tamoxifen trial".

Studiul „The adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter" (ATLAS), în care vor fi

Scanned with OKEN Scanner

randomizate 20.000 de paciente, își propune să elucideze problema administrării Tamoxifenului mai mult de 5 ani. Până atunci însă, această recomandare nu poate fi făcută.

În ceea ce privește utilizarea inhibitorilor de aromatază (ex. aminoglutetirnid) în tratamentul adjuvant, până în prezent nu există nici un argument pentru ca aceștia să înlocuiască tamoxifenul.

Un studiu efectuat pe 2021 de paciente, în postmenopauză, cu (38%) sau fără invazie ganglionară, care a comparat administrarea tamoxifenului singur sau în combinație cu aminoglutetimida, a raportat rezultate echivalente pentru cele două tratamente.

Pentru noile generații de inhibitori de aromatază (exemestane, formestane, anastrozole, letrozole), sunt în curs trialuri clinice ce au ca scop evaluarea eficienței/toxicității acestora în comparație cu tamoxifenul. Rezultatele acestor studii vor decide rolul acestora în tratamentul adjuvant al cancerului mamar.

Ooforectomia

Este clar dovedit că ablația ovariană are un impact mic, dar semnificativ asupra intervalului liber de boală și supraviețuirii globale, la pacientele premenopauzale, în special la cele cu receptori hormonali pozitivi. Efectul este semnificativ și aproape similar la pacientele cu sau fără invazie ganglionară (vezi tabelul următor).

Chimioterapia adjuvantă

Mult timp cancerul mamar incipient, *early breast cancer,* a fost considerat boală locoregională, curabil prin tratament chirurgical, urmat uneori de radioterapie regională.

Teoria care a stat la baza acestei abordări terapeutice a fost aceea că neoplasmul mamar disemineză mai întâi prin extensie directă la țesuturile înconjurătoare și apoi, progresiv, prin intermediul circulației limfatice, și în restul organismului. După 1960, au apărut schimbări majore ale ipotezei halstdediene. Studiile efectuate de Fischer și colab. au demonstrat că ganglionii regionali au mai mult importanță biologică decât anatomică și că sistemul limfatic și vascular nu pot fi considerate căi separate de diseminare neoplazică.

A devenit de asemenea evidentă existența micrometastazelor în momentul diagnosticului și faptul că tratamentul locoregional nu este suficient, deoarece nu vizează eradicarea acestora.

Primele studii moderne, randomizate, care au utilizat chimioterapia adjuvantă la paciente cu invazie ganglionară, au început în 1971, respectiv 1973. Rezultatele au indicat un beneficiu consistent pentru utilizarea chimioterapiei, în ceea ce privește intervalul liber de boală și (într-o măsură mai mică) în ceea ce privește supraviețuirea globală.

În 1990, o metaanaliză efectuată pe toate studiile inițiate înainte de 1985 a confirmat un beneficiu, semnificativ statistic, al utilizării polichimioterapiei atât din punct de vedere al intervalului liber de boală, cât și al supraviețuirii globale.

Rezultatele pe termen lung

Rezultatele la 20 de ani pentru primul studiu CMF (ciclofosfamidă, metotrexat, fluorouracil) efectuat la Institutul de Cancer din Milano, la pacientele cu invazie ganglionară, au demonstrat atât un interval liber de boală, cât și o supraviețuire semnificativ superioară pentru grupul tratat (83 de luni vs 40 de luni pentru intervalul liber de boală și 137 de luni vs 104 de luni pentru supraviețuire globală – vezi tabelul de la pagina 188).

O altă problemă importantă a tratamentului adjuvant este durata lui. Mai multe studii randomizate au încercat să rezolve această dilemă Institutul de Cancer din Milano a condus un studiu care a comparat administrarea a 12 cicluri CMF vs 6 cicluri. Analizele efectuate nu au demonstrat eficiența mai mare pentru administrare pe o perioadă mai lungă.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele studiilor randomizate pentru ablația ovariană (AO) și chimioterapie la femeile mai tinere de 50 de ani

Trial	Populația	n	Observații	Ramuri de comparație	ILB	valoarea p-ului	SG (%)	valoarea p-ului
EBCTCG[11]	Vârsta < 50	2012	Rezultate	Control	61		53,9	
			finale[a]	AO	55	2p 0,0007	47,.6	2p 0,001
	NP sau	696	Rezultate	Control	24		41,7	
	N necunoscut		finalea	AO	37,4	2p 0,0002	29.2	2p 0,0007
Scandinavia[12]	NP sau	732	Rezultate	AO	67		78	
	tumoarea > 5 cm		preliminare	CMFG d1	66	NS	82	NS
	premenopauzal			q21d x 9				
ABCSG[13]	NN/NP (54%)	1045	Rezultate	AO (goserelin) +	-	-		
	ER+		preliminare	tamoxifen X 5 a	-	< 0,02	-	NS
	Premenopauzal			CMF d 1,8 q28d X 6				
CRC, Sweden,	NN/NP (44%)	2631	Rezultate	AO				
Italy[14]	premenopauzal		preliminare	AO + tamoxifen	0.77[b]	p 0,001	0.85b	p 0,12
	(43% au fost tratate			Control		(95%Cl		(95%Cl
	cu chimioterapie)			tamoxifen		0,66 – 0,90)		0,67 – 1,02)

[a] Rezultatele pentru DFS și OS sunt pe termen de 15 ani
[b] Hazard ratio pentru AO vs ramuri de non-AO cu intervale de reușită de 95% (95%Cl)
ILB, interval liber de boală; SG, supraviețuire globală; NP, nodul pozitiv; NN, nodul negativ; ER, receptor estrogen; CMF, ciclofosfamide, metotraxate și 5-FU.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate la 20 de ani pentru primul studiu CMF, Institutul de Cancer din Milano

	Grupul de control(%)	Grupul CMF(%)
DFS	25	32
Total recidive	73	64
Locoregionale	15	13
Sân controlateral	4	7
La distanță	54	44
OS	23	34

Rezultate pe termen lung pentru cimioterapia adjuvantă, IBCSG

	DFS (%)	OS(%)
Premenopauză, 1-3 ganglioni		
CMF vs	52	65
CMF-p	49	59
Premenopauză, > 3		
CMF-p vs	24	33
CMF-p +Och	24	38
Postmenopauză, < 65 de ani		
Chirurgie vs	14	32
CMF-p +TAM vs	35	48
P+TAM	25	36

Och = ooforectomie chirurgicală

Aceste rezultate indică faptul că celulele chimio-sensibile pot fi controlate, dacă nu eradicate, în cursul primelor cicluri de chimioterapie, rămânând însă celulele rezistente care constituie un obstacol major pentru vindecarea pacientelor cu micrometastaze.

Rolul antraciclinelor

Antraciclinele (doxorubicina și epirubicina) sunt printre cei mai activi agenți pentru tratamentul cancerului mamar.

Unul dintre cele mai extinse studii care a comparat administrarea de 4 cicluri AC (adriamicin, ciclofosfamidă) cu 6 cicluri CMF a fost efectuat de NSABP, la pacientele cu invazie ganglionară. Rezultatele au fost similare, dar AC a fost preferat din punct de vedere al complianței pacientelor și profilului de toxicitate.

Alt studiu recent a comparat CMF cu *dose-intensive* CEF (ciclofosfamidă/epirubicin/fluorouracil) la pacientele cu invazie ganglionară. După o urmărire de 32 de luni, s-a observat o creștere a intervalului liber de boală pentru grupul tratat cu antracicline, dar supraviețuirea a fost superpozabilă în cele două grupuri. Aceste rezultate ar putea fi explicate prin administrarea unei doze suboptimale de antracicline pentru a evita toxicitățile ce pot apărea în combinații.

Administrarea secvențială

Administrarea secvențială poate fi o alternativă la administrarea simultană a diferiților agenți citostatici.

Principiul care stă la baza acestei administrări este evitarea fenomenului de rezistență la medicament. Studiul efectuat la Institutul de Cancer

Scanned with OKEN Scanner

din Milano a comparat administrarea a 8 cicluri CMF cu 8 cicluri CMF urmate de 4 cicluri de doxorubicin, la femeile cu 1-3 ganglioni invadați. Rezultatele au fost similare pentru cele două grupuri. Pentru pacientele cu mai mult de 3 ganglioni invadați au fost comparate secvențele: doxorubicin x 4 cicluri urmate de 4 cicluri CMF sau 4 cicluri CMF urmate de 4 cicluri doxorubicin. Rezultatele au fost în favoarea primei secvențe (DFS: 42% vs 28% și OS 58% vs 44%).

Rolul chimioterapiei cu doze mari, în tratamentul adjuvant, la pacientele cu risc crescut

Efectul doză-răspuns

Modelele experimentale au arătat că există o relație directă doză – celule omorâte.

Norton și Simon au emis ipoteza asupra creșterii tumorale în concordanță cu cinetica Gompertziană (rata de creștere variază invers proporțional cu dimensiunea tumorii – tumorile mari au o fracție de creștere mai mică în comparație cu tumorile mici, deci sunt mai puțin sensibile la medicamente). Ei au propus ca pacienții să fie tratați mai întâi cu o terapie de inducție pentru reducerea dimensiunilor tumorii și apoi prin intensificarea terapiei.

Factorii de stimulare a coloniilor (GSF) facilitează într-o măsură modestă creșterea și intensitatea dozelor.

Administrarea de doze mari de chimioterapie asociată cu suport hematopoetic autolog a produs o rată mare de răspunsuri complete, dar au fost asociate cu o rată mare de mortalitate.

Strategii de administrare

Primară

În această strategie, chimioterapia în doză mare este administrată, de obicei, o singură dată. Răspunsurile la terapie au fost foarte bune, dar de scurtă durată.

Intensificarea tardivă

Această metodă este o adaptare a modelului lui Norton și Simon și folosește chimioterapia convențională ca tratament de inducție, pentru citoreducție tumorală, urmată apoi de administrarea de chimioterapie în doze mari, cu suport hematopoietic autolog. Cu toate acestea, compararea loturilor care au primit aceeași doză de HDC, cu sau fără chimioterapie de inducție, nu a relevat diferențe semnificative.

Au fost efectuate până în prezent șapte studii randomizate care au comparat utilizarea HDC cu chimioterapia convențională. Rezultatele au fost fie negative, fie neconcludente.

Secvențial

În această abordare, pacientele sunt tratate cu un număr de droguri și regimuri diferite la, sau apropiate de doza maximă.

Administrarea de mai multe cicluri de HDC

Chimioterapia cu doze mari HDC în tratamentul adjuvant

HDC în tratamentul adjuvant se adresează pacientelor cu risc crescut (> 10 ganglioni invadați, tumori > 5 cm în diametru sau mastită carcinomatoasă). Deși au fost efectuate multe studii, nici unul nu a reușit să demonstreze avantajele chimioterapiei în doze mari pentru tratamentul adjuvant.

În ceea ce privește cancerul mamar metastatic tratat cu HDC, au fost raportate rate de răspuns de 70% cu 20%-30% răspuns complet, puțin peste ceea ce se așteaptă de la terapia convențională. Durata răspunsului este însă similară.

În concluzie, după două decenii de cercetare clinică a terapiei cu doze mari cu suport hematopoietic autolog, putem spune că nu există nici o evidență asupra beneficiului clinic al acesteia (vezi tabelul următor).

Noi agenți

Taxanii reprezintă o clasă nouă de agenți citostatici cu eficiență dovedită în cancerul mamar metastatic, în prezent fiind testați în numeroase studii în tratamentul adjuvant. De asemenea, rezultate recente sugerează faptul că pacientele cu tumori cu supraexpresie de Her-2-Neu evoluează mai prost dacă nu sunt tratate cu regimuri ce conțin antracicline.

Trastuzumab (Herceptin), un anticorp monoclonal direcționat împotriva Her-2-Neu, crește

Scanned with OKEN Scanner

Studiul	Total/Total (% randomizat din total)	Tratament	Randomizat	Decese toxice	PR->CR rata (%)	Rata DFS		Rata OS	
						3 ani	5 ani	3 ani	5 ani
Philadelphia	553/199 (36%)	HDC control	110 89	1 0	8	6 12	- -	32 38	- -
Duke (CR)	425/98 (25%)	HDC Control	49 49	7,5% 0	- -	- -	24 8	- -	
South African	90/90 (100%)	HDC Control	45 45	0 0	-	- -	18 4	- -	18 4
Philadelphia	553/45 (8%)	HDC Control	26 19	1 0	-	16 25	- -	42 49	- -

eficiența chimioterapiei și supraviețuirea la pacientele cu cancer mamar metastatic, ce prezintă supraexpresie de Her-2-Neu (20% dintre paciente). Din păcate, asocierea Herceptin cu antracicline induce creșterea incidenței cardiotoxicității, ceea ce limitează posibilitatea administrării combinației în tratamentul adjuvant.

În prezent, sunt în curs de desfășurare studii în care se testează combinațiile de Herceptin cu taxani, în special Herceptin – Docetaxel pentru care studiile preclinice au dovedit acțiune sinergică.

Rezultatele acestora vor elucida rolul taxanilor în tratamentul adjuvant al cancerului mamar, precum și al noilor terapii țintite (ex. Herceptin).

Tratamentul cancerului mamar local-avansat

Cancerul mamar local-avansat cuprinde fie tumori de dimensiuni mari cu sau fără invazie ganglionară, fie tumori, indiferent de dimensiuni, cu invazie ganglionară masivă, axilară, subclaviculară și/sau supraclaviculară.

Istoric vorbind, cancerul local-avansat include pacientele cu stadiu III de boală, precum și pe cele cu metastaze limitate la ganglionii supraclaviculari ipsilaterali (st. IV). Includerea în categoria cancer local-avansat presupune fie prezența unei tumori tehnic nerezecabile, fără metastaze la distanță evidente, fie invazie masivă ganglionară la care terapia locoregională are un impact mic asupra supraviețuirii pe termen lung.

O formă specială de cancer local-avansat este mastita carcinomatoasă *(inflammatory breast cancer)*. Incidența ei este de 1-2%, fiind definită de triada clinică: eritem cutanat, edem în „coajă de portocală" și senzația de „vălurire" datorată infiltrării limfaticelor dermice.

Simptomele apar și evoluează în scurt timp. Mai recent, conceptul de cancer local-avansat a fost extins la tumori mari în relație cu dimensiunea sânului.

Tratamentul bolii local-avansate a constat mult timp în mastectomie totală sau radicală, pentru cele tehnic operabile (st. III A), sau radioterapie urmată sau nu de mastectomie pentru cele tehnic inoperabile (III B). Mortalitatea la pacientele astfel tratate depășea 80%, la 10 ani, în timp ce recurența locală era peste 50%.

Problema majoră a cancerului local-avansat este prezența micrometastazelor la momentul diagnosticului, de aceea singura posibilitate de a

Scanned with OKEN Scanner

îmbunătăți supraviețuirea și intervalul liber de boală este tratamentul sistemic.

Evaluarea inițială și monitorizarea răspunsului terapeutic

70-80% dintre tumori sunt ușor de detectat și măsurat, și, ca urmare, monitorizarea răspunsului clinic la tratament este posibilă. Rămân însă 20-30% dintre paciente, în special cele cu mastită carcinomatoasă, cu tumori difuze, la care examinarea clinică este de mai mică acuratețe. Mamografia și ecografia completează acuratețea determinării extensiei tumorale.

Pentru toate pacientele este necesară biopsia de confirmare a invazivității tumorii. Foarte rar tumori mari (> 5cm) pot fi în totalitate neinvazive, pentru acestea tratamentul local fiind cel optim. Puncția aspirativă cu ac fin pune în evidență prezența celulelor maligne, dar nu poate diferența un cancer invaziv de unul neinvaziv, fiind necesară fie o puncție-biopsie, fie o biopsie incizională. La pacientele cu adenopatii palpabile este necesară confirmarea citologică prin puncție aspirativă în ganglioni.

Chimioterapia primară

Cele mai multe combinații de chimioterapie folosite în tratamenul cancerului mamar local-avansat conțin o antraciclină.

Ratele de răspuns variază între 50-90%, cu răspunsuri clinice complete între 10-25%. Numărul ciclurilor de chimioterapie administrate a fost în medie de 3-4, în unele studii continuându-se până la obținerea răspunsului maxim.

Unele paciente ating maximum de remisie după un singur ciclu, în timp ce altele necesită mai mult de 8 luni de terapie. Unii autori (Swain și colab.) susțin că nu există o corelație între promptitudinea răspunsului și prognosticul pacientei. Pe de altă parte, dacă scopul terapiei este o chirurgie conservatoare ulterioară, atunci este foarte importantă obținerea unui răspuns maxim. Obținerea unui răspuns clinic complet se poate asocia cu eradicarea parțială a micrometastazelor. S-a sugerat faptul că o eradicare completă a acestora se asociază cu un răspuns patologic complet, acesta fiind de importanță mai mare decât răspunsul clinic și putând identifica un subgrup de paciente cu un prognostic foarte bun.

Unul dintre primele studii efectuat de Grupul din Edinburgh a raportat o supraviețuire de 88% la 8 ani pentru pacientele la care s-a obținut un răspuns patologic complet, în comparație cu 60% pentru cele cu răspuns clinic complet și 35% pentru cele la care nu s-a obținut răspuns clinic.

Terapia combinată

Combinarea terapiei sistemice cu cele locoregionale reprezintă strategia optimă pentru pacientele cu cancer mamar local-avansat.

Studiile în care chimioterapia a fost urmată de chirurgie sau radioterapie, ca singură modalitate de tratament local, controlul local a fost asigurat în 50-70% dintre cazuri.

În cazul în care tratamentul sistemic a fost urmat de chirurgie și radioterapie controlul a fost asigurat în proporție de 60-80%.

Terapia conservatoare

Reducerea dimensiunilor tumorii cu peste 50%, prin aplicarea terapiei sistemice preoperatorii, a făcut posibilă intervenția chirurgicală conservatoare, chiar la pacientele cu cancere local-avansate.

Practica a demonstrat faptul că această abordare terapeutică este la fel de sigură și conferă un control local similar cu cel pentru tumori mici inițial, supuse tratamentului conservator. Intervenția chirurgicală este urmată de radioterapie locală. Contraindicațiile chirurgiei conservatoare sunt aceleași ca și pentru *early breast cancer.*

Pentru mastita carcinomatioasă, tratamentul conservator chirurgical este mai dificil, singura modalitate de tratament conservator fiind radioterapia locală singură, în doze mari.

Cu toate că terapia sistemică preoperatorie are atât o bază teoretică (eradicarea micrometastazelor, testarea *in vivo* a chimiosensibilității tumorii etc.), cât și una practică (posibilitatea intervențiilor chirurgicale conservatoare), rămân încă de elucidat multe întrebări precum: impactul asupra supraviețuirii și intervalului liber de boală;

Scanned with OKEN Scanner

terapia adjuvantă postoperatorie (ce combinații? durata?).

După cum am menționat, un factor de predicție important pentru prognosticul ulterior al pacientelor îl reprezintă obținerea unui răspuns patologic complet atât la nivelul sânului, cât și la nivelul ganglionilor axilari. Astfel, pacientele cu cancer mamar avansat, fără invazie limfatică reziduală după chimioterapia primară, prezintă o supraviețuire la 10 ani de 65%, procent ce scade semnificativ cu numărul de ganglioni reziduali invadați (44% pentru 1-3 ganglioni, 32% pentru 4-10 ganglioni și 9% pentru > 10 ganglioni).

De asemenea, rămâne de evaluat impactul pe care îl vor avea noile terapii (taxanii, vinorelbina și herceptina) asupra acestei forme de cancer mamar. Deși studiile de fază II indică o rată mare de răspuns clinic, răspunsul histopatologic complet rămâne între 15-25%.

Tratamentul cancerului mamar metastatic

Cancerul mamar diseminat nu este curabil, dar prin utilizarea tratamentelor existente în momentul de față, boala poate fi controlată pentru perioade ce adesea depășesc mulți ani. Principalul obiectiv este deci acela de a conferi pacientelor o viață activă, cu simptomatologie cât mai redusă și efecte secundare minime. Chiar dacă prelungirea duratei supraviețuirii nu constituie obiectivul principal al tratamentului, aceasta se întâmplă ori de câte ori localizări ale metastazelor, cum sunt cele hepatice și/sau pulmonare – a căror dezvoltare rapidă pun în primejdie viața –, răspund la tratamentul aplicat.

Evaluarea clinică

Înaintea inițierii oricărui tratament este necesară o evaluare clinică atentă a pacientei, în vederea stabilirii extensiei bolii și obținerii de informații necesare monitorizării răspunsului la tratament.

Hemoleucograma, biochimia hepatică și renală trebuie evaluate de fiecare dată înaintea administrării tratamentului citostatic. Radiografiile pulmonare, osoase, tomografia computerizată, scintigrafia osoasă și, mai rar, RMN, sunt investigații necesare în funcție de suspiciunea de localizare a metastazelor. Markerii biologici tumorali, fără a avea o specificitate mare, pot fi folosiți pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

Selecția tratamentului

Selecția tratamentului specific trebuie să țină cont de următorii factori:

– extensia, forma și agresivitatea bolii;

– prezența/absența receptorilor hormonali;

– vârstă și status biologic – indice de performanță;

– boli asociate.

Pentru pacientele cu leziuni viscerale rapid progresive ce pun în discuție un prognostic imediat nefast, cum sunt limfangioza carcinomatoasă pulmonară, metastazele hepatice multiple cu degradarea rapidă a funcției hepatice, la care șansa de răspuns la tratamentul hormonal este mică, chimioterapia este tratamentul de elecție. La pacientele cu o evoluție a bolii mai lentă și la care sunt prezenți receptorii hormonali se va institui mai întâi tratamentul hormonal.

Dacă nu există informații asupra nivelului receptorilor hormonali, pot fi folosiți alți indicatori cum sunt:

– un interval liber de boală mai mare de 2 ani de la ultimul tratament – se asociază de obicei cu tumori hormonosensibile;

– gradul de diferențiere tumorală – tumorile bine diferențiate sunt în general hormonosensibile;

– forma histologică (carcinoamele lobulare sunt în general hormonosensibile).

Terapia hormonală

Tratamentul standard pentru pacientele la menopauză cu tumori receptor-pozitive este ablația ovariană, urmată de tratament cu tamoxifen 20 mg/zi. La pacientele în postmenopauză, tamoxifenul 20 mg/zi reprezintă terapia de elecție pentru prima linie de tratament hormonal. Ratele de răspuns variază între 30-50%. Utilizarea analogilor de gonadotropin-releasing hormon poate constitui o alternativă la ablația ovariană.

Scanned with OKEN Scanner

Pacientele care răspund la prima linie de tratament hormonal şi, ulterior, progresează pot fi candidate pentru linia a II-a de tratament hormonal: inhibitorii de aromatază sau progestativele (vezi capitolul *Modalităţi terapeutice).* Ratele de răspuns sunt în jur de 20%.

Deşi nu există o evidenţă clară care să indice superioritatea unei terapii hormonale faţă de altele, secvenţialitatea prezentată este cea folosită în practică. Asocierea a două terapii hormonale nu are suport ştiinţific. Rezultatele a două studii clinice au demostrat că asocierea prednisonului ar creşte rata de răspuns la terapia hormonală.

Chimioterapia

Alegerea chimioterapiei pentru tratamentul de linia I al cancerului mamar metastazat trebuie să ţină cont de mai mulţi factori:

– combinaţia folosită în tratamentul adjuvant şi distanţa de la acesta (intervalul liber de boală);

– localizarea metastazelor şi agresivitatea evoluţiei;

– vârsta şi bolile asociate.

În general, pentru pacientele fără contraindicaţii speciale şi/sau la care doza maximă cumulativă nu s-a atins, combinaţiile ce conţin antraciclină reprezintă tratamentul de elecţie.

În prezent, combinaţia doxorubicină 50 mg/m^2-docetaxel 75 mg/m^2, cu o eficienţă dovedită, superioară tratamentului standard de până acum (doxorubicină – ciclofosfamidă) reprezintă o alternativă, în special pentru formele agresive de boală, cu metastaze hepatice multiple (rate de răspuns > 65%).

Alte combinaţii posibile, precum şi rezultatele lor au fost prezentate pe larg în capitolele anterioare.

Tratamentul metastazelor osoase

Peste 70% dintre pacientele cu boală avansată dezvoltă metastaze osoase, responsabile în mare parte de morbiditatea şi invaliditatea produsă de cancerul mamar. Problemele includ: durerea, fracturile în os patologic, hipercalcemia, compresia medulară şi leziuni radiculare. La aproape 20% dintre paciente, leziunile osoase reprezintă singura localizare metastatică. Supravieţuirea la aceste paciente este de lungă durată – 24 de luni, 20% dintre ele atingând 5 ani sau chiar mai mult.

Monitorizarea răspunsului la tratament este mai dificilă, acesta fiind confirmat de obicei prin recalcifierea leziunilor litice, vizibilă pe radiografii standard. Scintigrafia osoasă, foarte utilă în diagnosticul metastazelor osoase, este de utilitate mai mică în evaluarea răspunsului la tratament.

Ca urmare, au fost căutaţi alţi indicatori ai răspunsului la tratament. Dintre aceştia, determinarea izoenzimei BI a fosfatazei alcaline, a osteocalcinei – ca produs al osteoblastelor şi excreţia urinară de calciu pot consitui parametri de urmărire a evoluţiei metastazelor osoase.

Scăderea eliminării excreţiei urinare de pyridinoline şi deoxypyridinoline, la 4 săptămâni de la iniţierea tratamentului cu inhibitori de osteoblaste (pamidronat) reprezintă un martor al răspunsului la tratament şi, totodată, un argument în favoarea continuării tratamentului.

Distrugerile osoase sunt, în mare parte, datorate activării osteoclastelor, prin intermediul factorilor secretaţi de celulele maligne (prostaglandine E, cytokine, factori de creştere a şi b, factorul de necroză tumorală şi interleukină, precum şi producţia ectopică de parathyroid-like hormone, responsabil de resorbţia osoasă şi hipercalcemie).

În ultimii ani, posibilităţile de inhibare a osteolizei au crescut prin apariţia şi dezvoltarea clinică a bisfosfonaţilor.

Există trei bisfosfonaţi folosiţi în clinică: etidronate, clodronate şi pamidronate, capabili să inhibe oteoliza şi, prin aceasta, să reducă simptomatologia datorată metastazelor osoase: dispariţia durerilor, scăderea incidenţei fracturilor şi hipercalcemiei. Deşi administrarea orală este mai convenabilă, datorită biodisponibilităţii scăzute, este de preferat administrarea intravenoasă de doze mari, intermitente.

Fracturile patologice sunt frecvente şi tratamentul lor este chirurgical, urmat de radioterapie de consolidare.

Scanned with OKEN Scanner

Compresia medulară reprezintă o urgență oncologică și necesită un diagnostic și tratament prompt. Mielografia a fost înlocuită de RMN, ca metodă sigură și neinvazivă de diagnostic. Tratamentul trebuie inițiat cât mai repede și constă în doze mari de corticoterapie urmată de tratament definitiv chirurgical și/sau radioterapie. Durerea localizată și disfuncțiile de nervi periferici pot fi tratate prin radioterapie.

Metastazele cerebrale

Diagnosticul de metastaze cerebrale este sugerat de semne neurologice de focar sau de simptome determinate de creșterea presiunii intracraniene. Tomografia computerizată sau RMN sunt mijloace de diagnostic. Supraviețuirea medie este de 3 luni.

Tratamentul constă în corticoterapie, pentru scăderea edemului cerebral și radioterapie. Tratamentul sistemic, chimio și/sau hormonoterapia pot controla uneori metastazele cerebrale. Pentru localizări unice și paciente cu stare generală bună, ablația chirurgicală urmată de iradiere poate constitui o opțiune terapeutică.

Concluzie

Cancerul mamar metastatic reprezintă o boală complexă, cu un spectru larg de manifestări clinice. Multitudinea de mijloace terapeutice ce stau la dispoziție în prezent a dus la creșterea calității vieții acestor paciente și, nu în ultimul rând, la creșterea supraviețuirii.

BIBLIOGRAFIE

1. Rowinsky EK, Donehower RC. Drug therapy paclitaxel (Taxol). N. Eng. J. Med. 1995; 6: 339-68.

2. Bissery MC. Nohynek S, Sanderink GJ et al. Docetaxel (Taxotere: a review of preclinical and clinical experience. Part 1: preclinical experience). Anti-cancer Drugs 1995; 6: 339-68.

3. Davidson NG. Single agent paclitaxel as first line treatment of metastatic breast cancer: The British experience. Semin. Oncol. 1996; 23 (Suppl. 11) : 6-10.

4. Michael M, Bishop JF, Levi JA et al. Australian multicentre phase II trial paclitaxel in women with metastatic breast cancer and prior chemotherapy. Med. J. Aust. 1997; 166: 530-3.

5. Holmes FA, Valero V, Buzzdar AU et al. Final results: Randomized phase III trial of paclitaxel by 3-hr versus 96-hr infusion in patient (pt) with metastatic breast cancer (MBC). Proc. Am. Soc. Clin. 1998; 17: 110a (Abst. 426).

6. Sledge GW, Neuberg D, Ingle J et al. Phase III trial of dixorubicin (A) vs paclitaxel (T) vs doxorubicin + paclitaxel (A+T) as first line therapy for metastatic breast cancer (MBC) an intergroup trial. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997; 16: la (Abst 2).

7. Dieras V, Chevallier B, Kerbrat P et al. A multicentre phase II study of docetaxel 75 mg/m^2 as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer: a report of Clinical Screening Group of the EORTC. Br. J. Cancer 1996; 74: 650-6.

8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930-42.

9. Gabizzon A, Goren D, Cohen R, Barenholz Y. Development of liposomal anthraclyclines from basics to clinical applications. J. Controlled Release 1998; 53: 275-9.

10. Chan S, Friedrichs K, Noel D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 2341-54.

11. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Bodey GP et al. High-dose induction chemotherapy of metastatic breast cancer in protected environment units: a prospective randomized study. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 178-84.

12. Gianni AM, Siena S, Bregni M et al. Growth factor supported high-dose sequential adjuvant chemotherapy in breast cancer with > 10 positive nodes. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1992; 11: 60.

13. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Champlin R. Lack of efficacy of adjuvant high-dose tandem combination chemotherapy for high-dose tandem combination chemotherapy for high-risk primary breast cancer: A randomized trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1998; 17: 123a.

14. Lees AW, Giuffre C, Burns PE, Jenkins HJ. Oophorectomy versus radiation ablation of ovarian functions in patients with metastatic carcinoma of the breast. Surg Gynecol. Obstet. 1980; 151: 721-4.

Scanned with OKEN Scanner

15. Veronesi U, Pizzocaro G, Rossi A. Oophorectomy for advanced carcinoma of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 1975; 141: 569-70.

16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Lancet 1998; 352: 930-42.

17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 351:1451: 67.

Scanned with OKEN Scanner

Oncologie ginecologică – diagnostic și tratament abordează problematica actuală și complexă a cancerului din perspectiva ginecologului. Prezentând amănunțit afecțiunile oncologice ale aparatului genital al femeii, lucrarea de față constituie un instrument necesar și util nu doar specialiștilor, ci și medicilor generaliști, studenților și tuturor celor interesați.

ISBN 973-8194-70-8

105.730
10.57

Scanned with OKEN Scanner